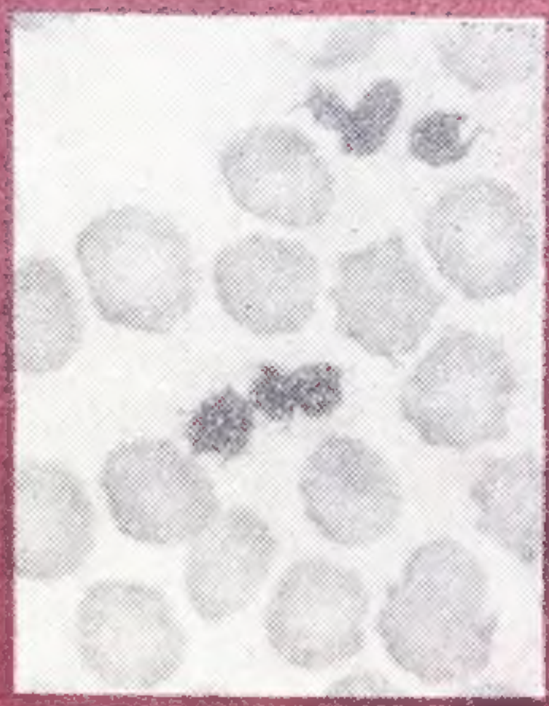


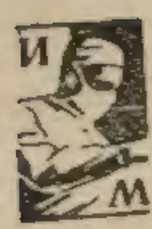
Х.Х.Планельес
З.А.Попененкова

Серотонин и его значение в инфекционной патологии

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

Х. Х. ПЛАНЕЛЬЕС
З. А. ПОПЕНЕНКОВА

СЕРОТОНИН
И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА» МОСКВА 1965

УДК 616.9=008.9=07

КНИГА РЕКОМЕНДОВАНА К ПЕЧАТИ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

5-3-1
37 БЗ № 11—65

ОПЕЧАТКИ

Стр.	*Строка*	*Напечатано*	*Следует читать*
20	16 сверху	пресновидном	пресноводном
24	11 сверху	щитомордика	щитомордника
32	1 снизу	эпипина	эпинина
38	12 снизу	дедезминирования	дезаминирования
84	13 снизу	метафоном	метадоном
86	3 снизу	гормин	гармин

Зак. 235

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАЗДЕЛ II

ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 15 лет, после того как был выделен серотонин в чистом виде, определена его химическая структура и установлено его влияние на различные функции центральной нервной системы, значительно возрос интерес биохимиков, фармакологов, патофизиологов и клиницистов к изучению биологических свойств этого вещества. Однако гораздо меньшее внимание уделялось выяснению роли серотонина в патогенезе инфекционных процессов, хотя можно было предполагать, что он принадлежит к большой группе веществ, для которых еще Н. Ф. Гамалея предложил название «флогогенных».

Не подлежит никакому сомнению, что серотонин играет важную роль как в патогенезе воспалительных процессов и аллергических реакций, так и в развитии симптомокомплекса (в том числе и лихорадки) многих инфекций, хотя и в этом отношении указанные вопросы наименее изучены. Поэтому мы считали целесообразным представить в виде небольшой монографии данные, преимущественно касающиеся вопроса о патофизиологическом значении серотонина, обратив особое внимание на изложение отдельных сторон, более детально изученных нами в последнее время.

С другой стороны, учитывая тот факт, что литература о серотонине еще мало распространена, несмотря на огромное количество опубликованных работ за последние годы, мы считали также целесообразным изложению конкретных материалов о роли серотонина в инфекционном процессе предпослать в очень сжатой форме главное из известных данных о распространении

в природе, биотрансформации и общебиологическом значении этого вещества. К тому же это необходимо для правильного понимания цели настоящей монографии. Совершенно естественно, что мы ни в какой мере не претендуем на полный охват данных, имеющихся в литературе относительно биологического и патофизиологического значения серотонина. Кроме того, мы считали, что в настоящей монографии не следует затрагивать вопросы о патогенетическом значении серотонина при психических заболеваниях, злокачественном пролиферативном росте, лучевых поражениях и т. д., которые в тексте только иногда упоминаются, но не разбираются подробно. Мы попытались изложить наиболее важные из имеющихся в литературе данных и приводим подробный список цитированных нами в тексте работ, учитывая, что он может представить интерес для многих читателей.

Авторы

РАЗДЕЛ I

ОБЩЕБИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА

ГЛАВ

КРАТК
ОТКРЫ

Сущест
ленного вещес
свойствами, по
ментальной ф
действием сы
кровеносные с
альное давлен
Ludwig и Schr
кровь собак с
рованную мы
новили первы
ного сосудосу
Позже Hayem
к выводу, что
щее на сосуд
В 1900 г. Bro
необходимым
ющего вещес
вяных телец,
не оказывает
Работы по
вещества разв
в 1912 г. O'Co
на в сыворотк
ночных живот
в сыворотке
которое не су
бождается из
процессе ее д

ГЛАВА 1

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИСТОРИИ ОТКРЫТИЯ СЕРОТОНИНА

Существование или появление в крови определенного вещества, обладающего сосудосуживающими свойствами, подозревали уже в начале развития экспериментальной физиологии в связи с наблюдениями за действием сыворотки или дефибринированной крови на кровеносные сосуды изолированных органов, на артериальное давление и гладкую мускулатуру. Еще в 1868 г. Ludwig и Schmidt отметили, что дефибринированную кровь собак с трудом можно перфузировать через изолированную мышцу этих животных, и таким образом установили первый факт, указывающий на наличие неизвестного сосудосуживающего вещества в сыворотке крови. Позже Hayem в 1882 г., Stevens и Lee в 1884 г. пришли к выводу, что активное вещество сыворотки, действующее на сосуды, возникает в процессе свертывания крови. В 1900 г. Brodie, подтвердив это положение, показал, что необходимым условием для образования сосудосуживающего вещества в крови является взаимодействие кровяных телец, так как сыворотка, полученная из плазмы, не оказывает какого-либо эффекта на сосуды.

Работы по определению природы и значения этого вещества развивались, однако, очень медленно, и только в 1912 г. O'Connor при исследовании наличия адреналина в сыворотке из артериальной и венозной крови позвоночных животных обнаружил, что, помимо адреналина, в сыворотке содержится другое активное вещество, которое не существует в циркулирующей крови, а освобождается из тромбоцитов при свертывании крови или в процессе ее дефибринирования. Это вещество, подобно

адреналину, обладает свойством суживать изолированные артерии млекопитающих и лягушек, отличаясь, однако, от последнего тем, что вместо ослабления тонуса гладкой мускулатуры кишечника или мочевого пузыря, вызывает усиленное сокращение изолированного кишечника кролика и кошки и мочевого пузыря кошки.

Вскоре после работ O'Connor стало известно, что сосудосуживающее вещество содержится не только в сыворотке крови. Kaufmann (1913, 1914) показал, что это пока неидентифицированное вещество встречается также во многих органах, что оно отличается от адреналина, хотя и может оказывать синергическое действие с этим гормоном. По его мнению, данное вещество возникает в процессе разрушения форменных элементов при свертывании крови. Это положение нашло подтверждение в работах Zucker и Stewart (1913), которые получили вытяжку из тромбоцитов крови, оказывающую спастическое действие на артерии и тонизирующий эффект на кишечник кролика. Почти одновременно Le Sourd и Pagriez (1913, 1914) сообщили об обнаружении в тромбоцитах активного сосудосуживающего вещества, а Janeway, Richardson и Park (1918) получили экстракты из тромбоцитов крови быка, собаки и морской свинки, обладающие сильным сосудосуживающим действием. В это же время японский ученый Hirose (1918) установил существование прямой зависимости между количеством тромбоцитов, циркулирующих в крови человека, и сосудосуживающей способностью его крови после дефибринирования. Однако только спустя более 20 лет Reid и Bick (1942) удалось доказать, что гипотетическое вещество, обладающее способностью вызывать сужение сосудов и стимулировать тонус гладких мышц, содержится в преформированном состоянии в тромбоцитах, из которых освобождается только при их разрушении в процессе свертывания крови. Это вещество было названо Reid (1943) тромбоцитином. Между тем много усилий исследователей было направлено на определение химической природы этого вещества, полученного как из сыворотки крови, так и из различных органов (Zucker, Stewart, Kaufmann, Janeway, Richardson, Park, Reid, Bick). Было установлено, что активное начало представляет собой не белок, не липоид, а является веществом невысокого молекулярного веса, кристаллоидом (Janeway a. oth.,

1918), которое отличается от другого активного вещества, β-имидазолилэтиламина (гистамина), обнаруженного в сыворотке крови и в экстрактах из различных органов и обладающего также свойством усиливать тонус гладких мышц, но вызывающего не сужение, а выраженное расширение капилляров и понижение кровяного давления (Dale, Laidlaw; Barger, Dale, 1910, 1911; Kaufmann, 1913, 1914).

Только в 1947—1948 гг. Rapport, Green и Page удалось выделить из сыворотки быка высокоактивное вещество, названное авторами серотонином за его способность вызывать спастическое сокращение кровеносных сосудов и гладких мышц кишечника. Эти авторы разработали 5-этапный метод очистки и концентрации активного вещества, позволивший им извлечь из 210 л сыворотки, полученной из 450 л бычьей коагулированной крови, 28 г концентрата, из которого затем был получен чистый сосудосуживающий препарат в кристаллическом виде. Позже Rapport (1949) показал, что кристаллическое вещество представляло собой комплекс солей, соединяющий в эквимолярных соотношениях серную кислоту, креатинин и индольное основание. При изучении результатов цветных химических реакций, аналитических и спектральных данных Rapport пришел к заключению, что индольное основание является 5-окси-3-β-аминоэтилиндолом (5-окситриптамином). За этим веществом было резервировано название серотонин, так как скоро было установлено, что только этот индоламин обладает всеми фармакологическими свойствами ранее выделенного комплекса.

В 1951 г. Hamlin и Fisher осуществили полный синтез различных солей серотонина (хлоргидрат, пикрат), а Speeter, Heinzelman и Weisblat (1951) получили креатинин-сульфатный комплекс серотонина. Аналитические, спектральные и фармакологические испытания показали полную идентичность этих синтетически полученных препаратов с естественным веществом, выделенным Rapport и др.

В это же время Reid и Rand (1951, 1952) идентифицировали тромбоцитин, выделенный ими из тромбоцитов, с серотонином, а в 1952 г. Erspamer и Asero установили идентичность ранее полученного из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

и селезенки позвоночных (1940) и беспозвоночных животных (1948—1951) вещества, названного энтерамином, с 5-окситриптамином. Надо отметить, что энтерамин был обнаружен еще в 1933 г. при морфологических исследованиях слизистой оболочки кишечного тракта позвоночных животных (Clara, Vialli и Erspamer). В результате многолетних исследований было установлено, что в аргентофильных, базофильно-сернистых клетках Кульчицкого слизистой двенадцатиперстной кишки находится вещество, ответственное за аргентофилию и обладающее выраженным свойством стимулировать гладкую мускулатуру кишечника и матки крысы и мыши. Энтерамин был затем обнаружен не только в слизистой кишечника и селезенки позвоночных, но и в подобных хромаффинных клетках кожных желез амфибий, задних слюнных желез осьминога, различных насекомых, актиний и в отдельных частях многих видов растений. Таким образом, было доказано общебиологическое значение этого вещества.

ГЛАВА 2

ХИМИЧЕСКАЯ ПРИРОДА И БИОСИНТЕЗ СЕРОТОНИНА

Серотонин — индольное основание, образующееся в организме, как и все остальные производные индола, путем биотрансформации триптофана — одной из незаменимых аминокислот, входящих в пищу человека и животных. Однако путь образования серотонина из триптофана был установлен только в 1953 г., несмотря на то что уже в 1913 г. было известно появление 5-оксиндолуксусной кислоты в моче как продукта катаболизма индольных оснований (Ewins, Laidlaw, 1913). В 1953 г. Udenfriend, Clark и Titus было доказано существование у млекопитающих энзима 5-окситриптофандекарбоксилазы, осуществляющего декарбоксилирование 5-окситриптофана. Таким образом, нужно было предполагать, что в организме различных животных и растений, у которых установлено наличие серотонина, должны существовать и другие энзиматические механизмы, осуществляющие предварительное превращение триптофана в 5-окситриптофан. Тогда, однако, уже было известно, что многие ароматические соединения (бензол, анилин, пиридины и др.) в значительной мере подвергаются окислению именно в бензольном кольце. Отсюда еще в 1954 г. Dalgliesh предполагал, что окисление триптофана в 5-окситриптофан может осуществляться как неспецифическими, так и специфическими гидроксилазами, хотя главную роль в данном процессе должен играть специфический энзим. Неспецифические гидроксилазы, по-видимому, приобретают значение только в случае появления нарушений метаболизма или подавления образования специфического фермента в результате болезни (Dalgliesh, 1955). До сих пор наличие специфической гидро-

ксилазы триптофана было доказано лишь в слизи желудочно-кишечного тракта и в нервной ткани. Кроме того, установлено присутствие этого фермента в тучных клетках мышей и крыс.

Путем перфузии печени in situ, а также путем инкубации срезов и гомогенатов печени и митохондрий печени с триптофаном C^{14} удалось показать, что печень не является местом окисления этой аминокислоты в 5-окситриптофан (Dalgliesh, Dutton, 1957). По-видимому, основным местом образования 5-окситриптофана является энтерохромаффинная система клеток, расположенная главным образом в слизистой кишечника, где сосредоточена практически вся специфическая гидроксилаза триптофана. В подтверждение этого положения Monesi (1960) установил образование серотонина в культуре хромаффинных клеток кишечника зародыша цыплят из триптофана, находящегося в культуральной среде. Наконец, недавно Cooper и Melcer (1961) удалось изолировать энзим, ответственный за гидроксилирование молекулы триптофана, из корпускулярных фракций клеток слизистой оболочки кишечника крыс и морских свинок. Для гидроксилирования триптофана этим энзимом требуется аскорбиновая кислота и ионы Cu^{++}. Сам энзим, по-видимому, действует в анаэробных условиях.

Значительно более распространенной в организмах является декарбоксилаза—вторая энзиматическая система, участвующая в процессе превращения триптофана в серотонин. Поэтому наибольшая концентрация серотонина, как правило, встречается в тех тканях, где имеется наиболее высокая активность 5-окситриптофандекарбоксилазы и наоборот. В этом отношении, по-видимому, единственным исключением являются тромбоциты крови, которые не образуют и только накапливают серотонин.

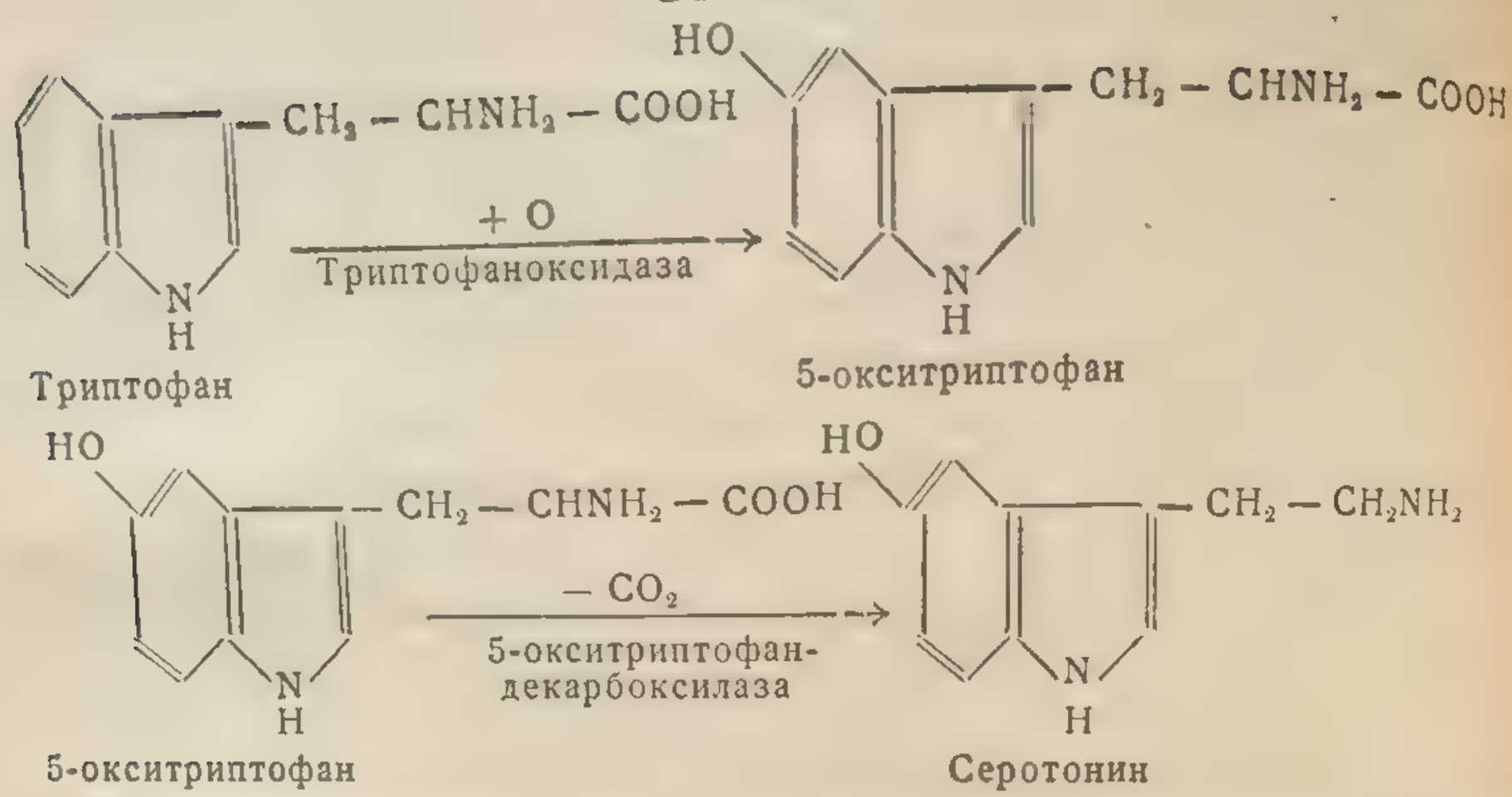
Триптофандекарбоксилаза встречается в слизистой оболочке пищеварительного тракта (Clark, Weissbach, Udenfriend, 1954), в почках, в печени и в меньшем количестве в селезенке, надпочечниках и нервных ганглиях (Gaddum, Giarman, 1956). Как показали недавно Pletscher и Gey (1961) активность декарбоксилазы 5-окситриптофана сохраняется в мозгу в течение нескольких часов после смерти, что нужно иметь в виду при определении концентрации этих веществ в трупном материале

Многие авторы считают, что 5-окситриптофандекарбоксилаза не отличается от дофадекарбоксилазы, которая также находится во многих органах млекопитающих животных и осуществляет декарбоксилирование 3,4-дигидроксифенилаланина в 3,4-дигидрокситирамин (Westermann, Balzer, Knell, 1958).

Однако 5-окситриптофандекарбоксилаза отличается, по-видимому, от других декарбоксилаз аминокислот тем, что ее оптимальный pH находится около 8,0 (8,1) и что ее активность не зависит от присутствия пиридоксальфосфата в такой мере, как это имеет место при других декарбоксилазах ароматических алкиламинов (Langemann, 1955). Вместе с тем установлено, что путем диализа можно удалять кофермент из препаратов декарбоксилазы 5-окситриптофана, это одновременно вызывает инактивацию фермента. Так как добавление пиридоксальфосфата способствует восстановлению инактивированного фермента, становится ясным, что в действительности 5-окситриптофандекарбоксилаза имеет кофермент, одинаковый с коэнзимом других декарбоксилаз. Это еще подтверждается тем, что содержание серотонина в тканях мозга, тонких кишок, печени и в цельной крови цыплят, страдающих B_6-авитаминозом, снижается в 3—5 раз и что после введения этим цыплятам 5-окситриптофана в их тканях обнаруживается меньше серотонина, чем в тканях здоровых цыплят (Weissbach, Bogdanski, Redfield, Udenfriend, 1957).

Интересно, что такие вещества, как семикарбазид, которые подавляют in vitro активность декарбоксилазы 5-окситриптофана, также снижают превращение тирозина в тирамин in vivo. Кроме того, Дависон и Сандлер показали, что различные метаболиты фенилаланина (фенилпировиноградная, фенилмолочная и фенилуксусная кислоты) подавляют активность 5-окситриптофандекарбоксилазы, эти данные были недавно подтверждены Huang и Yi-Yung Hsia (1963); эти авторы показали, что при применении для кормления крыс пищи, богатой фенилаланином, наблюдается значительное снижение активности декарбоксилазы 5-окситриптофана, которое можно снимать путем добавления высокой дозы пиридоксальфосфата. Таким, образом, можно себе представить в настоящее время механизм образования серотонина из триптофана следующим образом:

СХЕМА I



Биотрансформации в серотонин подвергается лишь 1—3% всего входящего в пищу триптофана (Dalgliesh, 1958), хотя больные со злокачественными карциноидами способны превращать в серотонин до 60% триптофана, полученного с пищей (Sjoerdsma и др., 1956).

Серотонин — кристаллический порошок светло-желтого цвета, обычно получаемый в виде креатининсульфатного комплекса серотонина (М-405), без запаха, хорошо растворим в воде, бутаноле, гептане, ледяной уксусной кислоте и ацетоне. Чистое вещество умеренно растворяется в метиловом и 95% этиловом спиртах, нерастворимо в абсолютном этиловом спирту, пиридине, хлороформе, этилацетоне, эфире, бензине. Температура плавления 212—214°. Водный раствор серотонина при pH=5,4 имеет 2 максимума поглощения в ультрафиолетовой области спектра — при 275 и 293 mμ, минимум при 256 mμ. При pH=4,0 растворы серотонина, облученные ультрафиолетом (295 mμ), дают флуоресценцию, максимум которой наблюдается при 550 mμ (Rapport, Green, Page, 1948; Udenfriend, Weisbach, Clark, 1955; Weissbach, Waalkes, Udenfriend, 1958).

Промежуточный продукт образования серотонина из триптофана — триптамин может также служить источником серотонина в организме, когда он как таковой поступает в пищу, тем более что он обладает способностью легче, чем серотонин, проникать через гемато-энцефалический барьер и диффундировать в мозговую ткань, где легко подвергается действию гидроксилазы (Bogdanski, Weissbach, Udenfriend, 1957).

ГЛАВА 3

РАСПРОСТРАНЕНИЕ СЕРОТОНИНА И ДРУГИХ ИНДОЛЬНЫХ ОСНОВАНИЙ В ПРИРОДЕ

Серотонин и близкие ему индольные основания широко распространены в растительном и животном царстве.

СЕРОТОНИН РАСТЕНИЙ

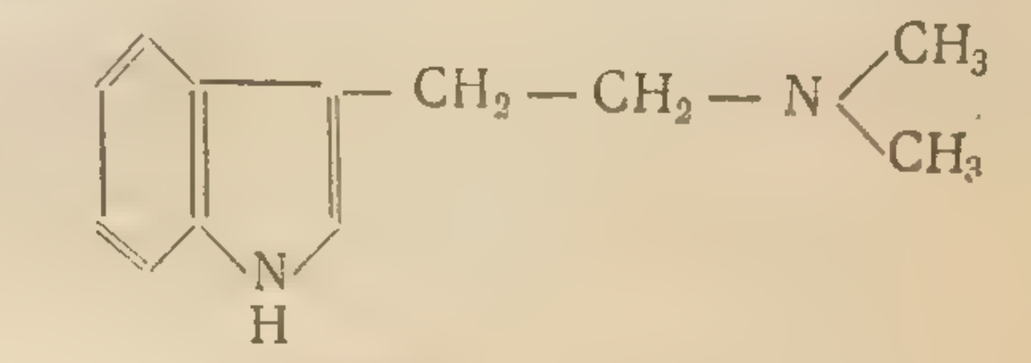
Наиболее хорошо изучено наличие серотонина и других индолалкиламинов среди растений Центральной и Южной Америки, Африки и Восточной Азии.

Серотонин и триптамин содержатся как во фруктах и овощах, так и в разнообразных видах непищевых растений (см. табл. 1 и 2). Интересно отметить, что многие виды растений, не имеющие пищевого значения для человека, а подчас даже являющиеся для него ядовитыми, содержат метильные производные серотонина и триптамина, такие, как буфотенин, псилоцибин, псилоцин, грамин и др.

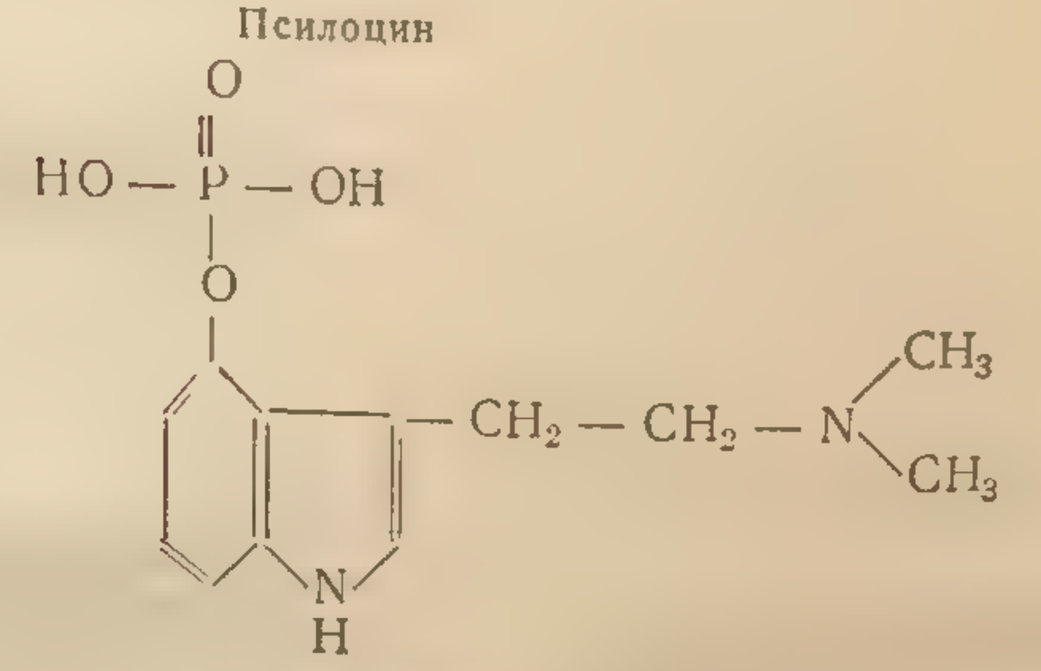
Действие этих растительных индолалкиламинов стало известно нашим людям еще со времен спутника Колумба Рамона Пане (Ramon Pane, 1496), наблюдавшего употребление индейцами галлюциногенного яда, приготовленного из различных видов растений Piptadenia, названного испанцами каоба («cohoba») (Fish, Johnson, Horning, 1955).

Индейцы Бразилии использовали в качестве яда жареные семена Piptadenia colubrina Benth., а при мистико-религиозных церемониях принимали напиток, названный ими «вино Juerma», который изготовляли из растения, идентифицированного как Mimosa hostilis. Выпитое

вино якобы помогало им общаться с духами (Pachter, Zacharius, Ribeiro, 1959). И только недавно выяснилось, что наркотические свойства указанных растений связаны с наличием в них метильных производных индоламинов. Среди этих метилированных индоламинов встречаются производные 4-окситриптамина (псилоцин и псилоцибин) и производные 5-окситриптамина и 5-метокситриптамина.

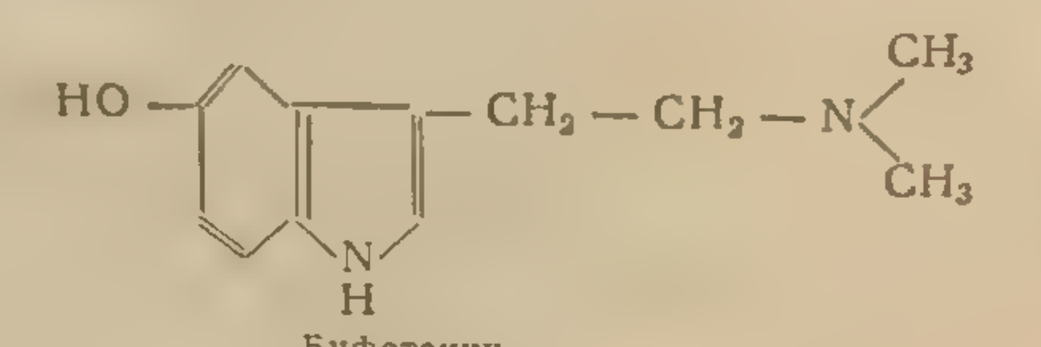


Псилоцин



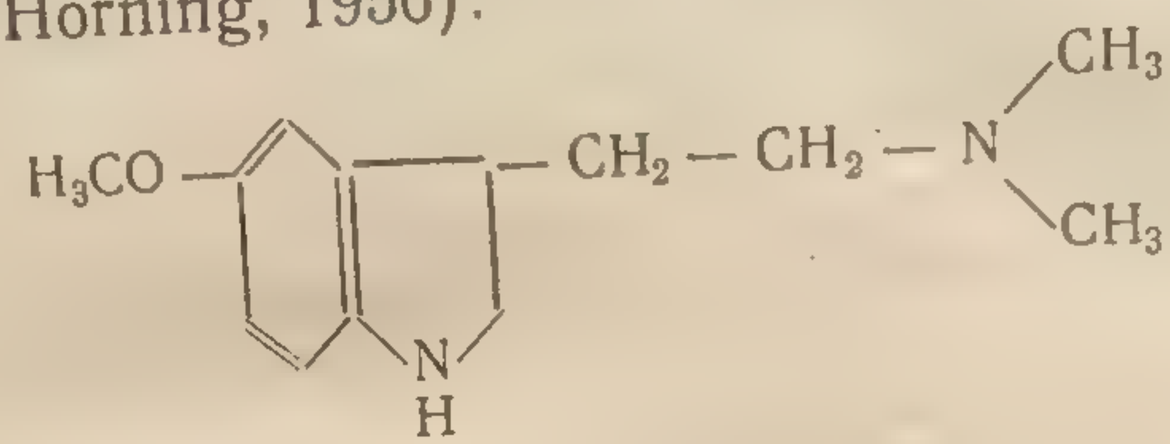
Псилоцибин

Псилоцин и псилоцибин были найдены в различных грибах, таких, как Panaeolus sphinctrinus (Delay, Pichon, Lamperiere, 1959), в некоторых видах Psilocybe, особенно P. mexicana (Hofmann, Heim, Brack, Kobel, 1958; Hofmann, Frey, Ott, Petrzilka, Troxler, 1958—1959; Delay, Pichon, Lamperière, 1959; Woolley, Campbell, 1962) и Stopharia cubensis (Delay, Pichon, Lamperière, 1959), токсическое действие которых сопровождается опьянением и галлюцинациями различного рода, сходными с симптомами шизофрении.



Буфотенин

Буфотенин (N,N-диметил-5-окситриптамин) идентифицирован в грибках-поганках (Amanita phalloides и Amanita mappa) (Wieland, Motzel, Merz, 1953). Буфотенин и его окись обнаружены в семенах различных видов Piptadenia (Stromberg, 1954; Pachter, Zacharius, Ribeiro, 1959; Fish, Horning, 1956).



N,N-диметил-5-метокситриптамин

N,N-диметил-5-метокситриптамин был открыт в коре бразильского дерева Dictyoloma incanenses (Pachter и др., 1959) и в канареечнике тростниковидном — Phalaris arundinacea (Wilkinson, 1958).

Кроме производных окситриптамина, в различных растениях также встречаются триптамин и метилпроизводные триптамина. Триптамин найден в акации — Acacia fluribunda (Erspamer, 1961), N,N-диметилтриптамин (грамин) содержится в корнях мимозы — Mimosa hostilis Pachter, Zacharius и Ribeiro, 1959, в листьях Prestonia Amazonica (Hochstein, Paradies, 1957), в Piptadenia macrocarpa (Fish, Horning, 1955—1956), в клене серебристом — Acer saccharinum (Pachter, Zacharius u. Ribeiro, 1959) и в клене красном — Acer rubrum (Pachter, 1959).

Недостаточно изучена и, следовательно, неизвестна роль, которую могут играть индолалкиламины и продукты их распада в физиологии растений. Вполне вероятно, что у ряда растений эти вещества могут действовать в качестве факторов роста или предшественников ауксинов (Woolley, 1957; West, 1959). Не исключено также, что они могут иметь отношение к образованию пигмента растений (West, 1958). Некоторые авторы предполагают, что серотонин, триптамин и индол-3-уксусная кислота увеличивают плазма-мембранную проницаемость у растений (Veldstra и Booij, 1949; Pickle и Sufcliffe, 1955). С другой стороны, отдельные представители индолалкиламинов могут являться конечными продуктами обмена растений и не иметь особого значения (Erspamer, 1961). Свойство некоторых обжигающих растений (лапортея,

крапива, Urtica urens, Urtica dioica, Mucuna pruriens и др.) вызывать явление «крапивницы» и боль в месте соприкосновения с кожей человека связывают с наличием в них серотонина (Bowden, Broun и Batty, 1954; Collier и Chesher, Robertson и Macfarlane, 1957).

Особое значение имеет присутствие триптамина и серотонина в различных фруктах и овощах, используемых в качестве пищевых продуктов, так как эти вещества могут свободно всасываться в кишечнике и оказывать определенное действие на организм. Главные из пищевых растений, отличающихся высоким содержанием серотонина и триптамина, приводятся в табл. 1.

Таблица 1

Содержание триптамина и серотонина в фруктах и овощах

Название растения	Серотонин, мкг/г	Триптамин, мкг/г	Источник литературы
Грецкий орех (Juglans regia), в ядре и его кожице	178—337	—	Kriberger, Braun (1961)
Банан (различные виды Musaceae),			Waalkes, Sjoerdsma, Creveling и др. (1958); West (1958); Udenfriend, Lovenberg и др. (1959); Foy, Parratt (1960)
в коже	40—150		
в мякоти	19—28		
Ананас в соке сплодий	2,9—25		Bruce (1960); West (1960); Foy, Parratt (1961)
Авокадо, или аллигаторова груша, фрукты дерева различных видов рода Persea	10		Udenfriend, Lovenberg, Sjoerdsma (1959)
Дынное дерево (Carica papaya), в плоде	1,1—2,1		Erspamer (1961)
Арбуз	найден		Dannenburg, Liverman 1957
Слива			
красная	10	0—2,0	Udenfriend;
синяя	0	5,0	Lovenberg,
сине-красная . . .	8	2,0	Sjoerdsma 1959
Апельсин (мякоть)	0	0,1	» »
Помидоры, стебель и листья	0—0,5		West (1959); Udenfriend, Lovenberg, Sjoerdsma (1959);
плод	1,5—12	1,8—4,8	» »
Баклажаны	2,0	0,5—3,0	

Не содержат ни серотонина, ни других индолалкиламинов следующие фрукты и овощи: арахис, орехи орешника, кокосовые орехи, ядра миндального ореха (Kirberger, Braun, 1961), земляника, вишня, малина, черная смородина, крыжовник, ревень, яблоки, лимоны, виноград, винные ягоды (инжир), чернослив, картофель, шпинат (Udenfriend, Lovenberg, Sjoerdsma, 1959, West, 1958).

Серотонин найден в следующих растениях, не имеющих пищевого значения (табл. 2).

Таблица 2

Серотонин в непищевых растениях

Название растения	Серотонин	Источник литературы
Галлюциногенный гриб (Panaeolus campanulatus) . .	Имеется	Tyler (1958)
Хлопчатник волосистый (Gossypium hirsutum), в плоде	»	Erspamer (1961)
Страстоцвет зловонный (Passiflora foetida), в плоде	1,4—3,5 мкг/г	
Symplocarpus foetidus, в листьях	Имеется	
Лапортея (Laportea moroides), в волосках	1 мкг/1000 волосков	Robertson, Macfarleane (1957)
Крапива (Urtica dioica), в волосках	3,5 мкг/г веса волосков	Collier, Chesher (1956)
Боб зудящий (Mucuna pruriens), в стручках	150 мкг/г веса стручков	Bowden, Brown, Batty (1954)

СЕРОТОНИН ЖИВОТНЫХ

Присутствие серотонина было установлено у самых различных представителей животных.

Среди беспозвоночных серотонин был обнаружен как в ядовитых аппаратах, так и в нервной и других тканях губок (Porifera), кишечнополостных (Coelenterata),

плоских (Plathelminthes) и кольчатых (Annelides) червей, моллюсков (Mollusca), членистоногих (Arthropoda) и иглокожих (Echinodermata).

У морских анемонов (актиний) обнаружено в мезодермальной ткани (Calliactis parasitica) от 500 до 600 мкг серотонина в 1 г сухой замороженной ткани и в щупальцах этого животного 6—12 мкг/г (Mathias, Ross, Shachter, 1957—1960). В тканях других актиний также установлено содержание серотонина в концентрациях: 0,74—1,3 мкг/г сухой ткани паразитической актинии (Sagartia lucial) (Welsch, 1960) и от 0,04 до 1,3 мкг/г свежей ткани морской гвоздики (Metridium senile) (Welsch, 1960). В нематоцистах и щупальцах этой актинии были также обнаружены 5-гидрокситриптофан и буфотенин (Welsh, 1955, Phillips, 1956). Серотонин обнаружен также в пресновидном полипе, коричневой гидре (Hydra oligactis) в количестве 1,5 мкг/г свежей ткани.

Имеются данные о наличии серотонина у многих представителей плоских, немертинов и кольчатых червей. Паразит человека печеночный сосальщик (Fasciola hepatica) содержит 0,06—0,07 мкг серотонина в 1 г сухой ткани (T. E. Mansour, A. D. Lago и J. L. Hawkins, 1957). В нервной цепочке ряда кольчатых червей (Lumbricus terrestris, Arenicola maritima) обнаружен серотонин в концентрациях от 3 до 10,4 мкг в 1 г свежей ткани (Welsh и Moorhead, 1960).

Многочисленными исследователями серотонин идентифицирован в кишечнике, сердце, почках, жабрах, мышцах, связках и коже различных видов моллюсков в количестве от 0,04 до 2,2 мкг/г свежей ткани (Gosselin, Ernst, 1958; Twarog, 1954; Welsh, Moorhead, 1959). Особенно велико содержание серотонина в задней слюнной железе осьминогов Octopus vulgaris (68—500 мкг/г свежей ткани (Erspamer, 1954) и Eledone moschata (400—750 мкг/г). В последнее время Mann (1963) доказал, что в сперматофорном мешке моллюсков вида Octopus vulgaris содержится до 105 мг серотонина в 100 г свежей ткани, предполагая, что это вещество играет большую роль при половом акте указанных животных, так как оно стимулирует активное выделение сперматофоров или сокращение половых органов, способствующее проникновению сперматозоидов в места оплодотворения.

В существенных количествах серотонин был также найден в висцеральных, зрительных и других нервных узлах многих моллюсков (Venus mercenaria, Ensis directus, Mytilus edulis и др.).

У различных видов крабов, омаров, лангустов и других декаподов (Cancer borealis, Carcinus maenas, Cancer irroratus, Homarus americanus, Orconectes virilis, Palinurus vulgaris и др.) найден серотонин в небольшом количестве (меньше 0,1 мкг/г свежей ткани) в нервах сердца, в вентральном ганглии, в нервах конечностей и в зеленых железах (Welsh, Moorhead, 1960), а также в ткани перикардиального нейрохимического органа от 0,3 до 4,0 мкг/г свежей ткани (Carlisle, 1956; Welsh, Moorhead, 1960)].

Имеются данные о наличии серотонина в ядовитых аппаратах скорпионов. По данным Adam и Weiss (1956, 1958, 1959), в яде скорпиона Leiurus quinquestriatus содержится 2—4 мкг серотонина в 1 мг сухого яда. В яде другого вида скорпиона — Buthotus minax—имеется значительно меньшее количество серотонина (от 0,03 до 0,04 мкг/г сухого яда). На один жалящий сегмент у скорпиона Hadrurus arizonensis приходится около 0,55 мкг серотонина, в то время как у другого скорпиона, Vejovis sp., встречается до 50—138 мкг (Welsh, Moorhead, 1960).

Присутствие серотонина также установлено в ядовитых аппаратах многих насекомых. Так, в яде ос содержится 0,32 мкг серотонина в 1 мг сухого яда (Jaques, Schachter, 1954) или 0,6—0,8 мкг в одном аппарате (Erspamer, 1954). В ядовитом мешке шершня содержится от 7,5 до 19,0 мкг серотонина на 1 г сухого яда (Bhoola, Calle, Schachter, 1960), а у медоносных пчел — от 0,0005 до 0,03 мкг на один ядовитый аппарат. В нервных узлах некоторых насекомых серотонин обнаружен в количестве меньшем, чем 0,02 мкг/г свежей ткани (Blaberus gigantea) (Welsh, Moorhead, 1960), и несколько больше серотонина (0,2 мкг/г свежей ткани) содержится в нервных ганглиях перелетной саранчи (Locusta migratoria) (Erspamer, 1961).

У некоторых беспозвоночных наряду с серотонином встречаются и другие производные индольных аминов. Мы уже отметили, что в нематоцистах морского анемона Metridium senile содержится буфотенин и 5-гидрокситриптофан. Кроме того, в перикардиальном органе рако-

образных найден орто-гидрокситриптамин (Carlisle, 1956).

Все исследователи согласны с тем, что серотонин должен играть важную роль в физиологии нервной системы беспозвоночных животных.

Erspamer (1961), Erspamer и Nobili (1962) и Welsh (1960) установили наличие серотонина в нервных узлах и периферических нервах многих обследованных видов беспозвоночных. По мнению этих и многих других авторов, серотонин включается в передачу нервных импульсов. Welsh (1958) удалось показать, что, подобно другим нейрогормонам, серотонин локализуется в гранулах нервных узлов моллюсков, а Бертаччини (цит. по Erspamer, 1961) обнаружил, что скорость кругооборота серотонина в ганглиях этих животных высока до такой степени, что период его полураспада длится не более 15—20 минут.

Все это наводит на мысль, что серотонин в нервной системе беспозвоночных должен иметь общебиологическое значение, близкое к значению этого же вещества в центральной системе позвоночных. Наряду с этим Welsh (1960) склонен считать, что в нервной системе более примитивных беспозвоночных содержится больше серотонина, чем в нервной системе более развитых форм беспозвоночных животных.

Что касается роли серотонина в яде различных представителей беспозвоночных, то, по всей вероятности, этот амин ответствен за чувство боли, возникающее у пострадавшего при контакте с ядовитыми животными. Однако еще не совсем ясно, какова доля его ответственности за общую токсичность яда. Сравнительное изучение содержания серотонина в задней слюнной железе осьминогов (спрутов), в ядовитых аппаратах скорпионов и перепончатокрылых, показало большие различия в количестве серотонина в яде родственных видов беспозвоночных животных (Adam, Weiss, 1956; Erspamer, 1961; Welsh, Moorhead, 1960).

У позвоночных животных серотонин является нормальным компонентом слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и локализуется главным образом в так называемых энтерохромаффинных клетках. Необходимо, однако, отметить, что как серотонин, так и другие индолалкиламины содержатся в различных органах в

зависимости от вида животного. Так, например, в коже многих амфибий найден серотонин, триптамин, N-метилсеротонин, буфотенин, буфотенидин, буфовиридин и дегидробуфотенин в больших концентрациях. Очень богата содержанием этих веществ кожа некоторых видов жаб, особенно зеленой жабы (Bufo viridis), которая содержит до 640 мкг буфотенина и 430 мкг буфовиридина в 1 г свежей кожи, а также Bombinator pachypus, в коже которой найдено до 1000 мкг серотонина на 1 г ткани. По данным Erspamer (1954), различные концентрации триптамина и серотонина содержатся в коже хвостатых земноводных саламандр (Salamandra maculosa). У крупных гребенчатых тритонов (Triton cristatus) был найден только триптамин, а у шпорцевых лягушек (Xenopus laevis) — серотонин и особенно в больших количествах буфотенин. В большой концентрации встречается серотонин в коже Discoglossus partus и у различных видов настоящих жаб (Bufo americanus, Bufo fowleri, Bufo mauretanicus и др.). Недавно Erydman и Denloffu (1961) выделили серотонин также из кожи Bufo arenarum Hensel. Однако у обыкновенных лягушек (Rana esculenta, Rana pipiens) серотонин находится в коже в значительно более низких концентрациях, чем у других представителей амфибий, а остальные индоламины у них до сих пор не найдены. Предполагается, что большое содержание серотонина и других индолалкиламинов в коже указанных животных связано с защитным выделением особого секрета («кожные выделения», «кожные яды»), способного вызывать раздражение слизистых оболочек крупных и даже смерть мелких животных. Возможно также, что эти выделения представляют собой лишь конечные продукты метаболизма данных видов жаб (Erspamer, 1961).

У рыб серотонин найден в содержимом миксоптеригинального сифона полового тракта самца колючей акулы (Squalus acanthias). Этот орган, имеющий форму мускульного мешка, опорожняется при копуляции и содержащаяся в нем жидкость входит в состав спермы (Mann, 1960). В содержимом миксоптеригинального сифона были обнаружены у половозрелых самцов чрезвычайно высокие концентрации 5-окситриптамина (около 20 мг у рыб весом 1 кг), а у неполовозрелых самцов — значительно меньшие. Предполагается, что серотонин может играть важную роль в размножении этого вида рыб, сти-

мулируя процесс копуляции или воздействия на половые пути самки при прохождении спермы и оплодотворении.

Среди пресмыкающихся животных также установлено присутствие серотонина, триптамина, индолуксусной и 5-оксииндолуксусной кислот у различных представителей ящериц и у некоторых видов змей, особенно в свежезамороженных ядах. Так, например, в яде ящерицы ядозуба (Heloderma horridum) серотонин содержится в концентрации 5,22 мг/мл, в яде различных гремучих змей (Crotalus atrox, C. adamanteus) его найдено от 0,24 до 0,78 мг/мл, а в яде одного вида щитомордника (Agkistrodon piscivorus) — 0,89 мг/мл. У змей указанных видов были обнаружены катехоламины в количестве от 0,41 до 1,41 мг/мл. В высушенных ядах серотонин отсутствует, что, вероятно, связано с большим содержанием моноаминоксидазы в ядах этих животных (Zarafonetis, Kalas, 1960). Несмотря на то что отдельные авторы (Erspamer, 1961) не придают особого значения присутствию этих концентраций серотонина в ядах пресмыкающихся, все-таки в данных концентрациях серотонин и катехоламины могут оказывать влияние на механизм возникновения боли и отека, вызываемых укусами змей. Кроме того, надо учитывать, что противоядная сыворотка не инактивирует индоламины, чем можно объяснить слабое влияние данной сыворотки на изменения, возникающие в тканях в области змеиного укуса.

Значительно больше внимания было уделено изучению присутствия и концентрации серотонина и других индоламинов у птиц и млекопитающих животных, в том числе и человека. Особенно подробно изучено распределение этих веществ в организме лабораторных животных.

В первую очередь необходимо указать на общераспространенный факт, что присутствие серотонина в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта находится в тесной связи с наличием энтерохромаффинных клеток в этой ткани. По мнению Erspamer, эта слизистая оболочка, по-видимому, является единственным местом, кроме центральной нервной системы, где у позвоночных животных образуется серотонин. Присутствие серотонина в экстрактах слизистой оболочки желудка было доказано впервые в 1933 г. Viali и Erspamer. Позже было также установлено присутствие серотонина в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта собак, кошек, кроликов,

морских свинок, крыс, мышей, кур и голубей в концентрациях от 1,0 до 18,0 мкг/г свежей ткани. Гистохимически в этой ткани серотонин обнаруживается внутри клеток Кульчицкого, в криптах Либеркюна слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в которых уже давно было установлено наличие базофильных гранул, способных восстанавливать растворы аммиачного серебра. Как в этих клетках, так и в других им подобных, встречающихся в аргентаффиномах (разновидность карциномы) человека, серотонин находится в виде внутриплазматических зерен (Costero, Barroso-Moguell, Earle, 1963), в которых индоламин связан с аденозинтрифосфорной кислотой в отношении 2,4 : 3 (Prussoff, 1960).

Кроме слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, только в центральной нервной системе установлена способность образовывать серотонин путем декарбоксилирования 5-окситриптофана. Наличие серотонина было впервые констатировано в области гипоталамуса, среднего мозга и бугра у собак после полного обескровливания (Amin, Crawford, Gaddum, 1953). Окситриптофан, очень вероятно, кишечного происхождения, хорошо диффундирует через гемато-энцефалический барьер (Tissot, 1962) и декарбоксилируется в нервных клетках. Таким образом, повторно установлено, что параллелизм между количеством триптофана в пищевом рационе (Zbinden, Pletscher, Studer, 1958; Wang, Harwalker, Waisman, 1962; Gal, Drewes, 1962) и содержанием серотонина в нервной ткани, или между концентрацией триптофана в плазме крови и количеством серотонина в головном мозгу объясняется не способностью нервной системы проводить полное превращение триптофана в серотонин, а просто тем, что количество окситриптофана, которое образуется в хромаффинных тканях, также меняется параллельно с количеством поступающего в организм триптофана (Culley, Saunders, Merz, Jolly, 1963).

Концентрация серотонина в разных областях головного мозга человека не одинакова. В коре головного мозга человека серотонин содержится от 0,06 до 0,30 мкг/г свежей ткани в области гиппокамповой борозды (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz, 1961; Bertler, 1961), от 0,32 до 1,53 мкг/г ткани гипоталамуса и до 2,70 мкг/г ткани зрительного бугра. В меньшем количестве серотонин имеется в других участках коры головного мозга,

мозжечке и спинном мозгу (от 0,01 до 0,09 мкг/г свежей ткани). В спинномозговой жидкости здоровых детей серотонин определяется в количестве от 0,03 до 0,1 мкг/мл, в то время как при туберкулезном менингите его концентрация может достигать от 0,2 до 3 мкг/мл (A. Akcasu, M. Akcasu, Tumay, 1960).

Примерно такие же концентрации серотонина находятся в различных областях центральной нервной системы лабораторных животных. В коре головного мозга собак серотонин содержится в количестве от 0,27 до 34 мкг и у кошек—0,68 мкг на 1 г свежей ткани. В гиппокамповой борозде собак имеется от 0,25 до 0,64 мкг, в гипоталамусе — от 0,37 до 1,75 мкг серотонина на 1 г свежей ткани, а в зрительном бугре можно обнаружить от 0,37 до 1,75 мкг серотонина на 1 г свежей ткани у собак и от 1,78 до 2,5 мкг на 1 г свежей ткани у кошек.

У крыс, по данным Carlini и Green (1963), в целом мозгу найдено 0,27% мкг серотонина на 1 г свежей ткани при определении биологическим способом. Однако при использовании флюорометрических методов другие авторы нашли от 0,52 до 0,79 мкг серотонина в 1 г свежей ткани (Hess и Doepfner, 1961; Anderson, Markowitz, Bonycastle, 1962).

Интересно отметить, что концентрация серотонина в мозгу подвергается значительным колебаниям — 0,122 до 0,45 мкг/г и больше (Werdinius, 1962), подобно тому как это наблюдается относительно концентрации серотонина в крови (Green, Paasonen, Giarman, 1957). Кроме того, установлено, что серотонин, находящийся в нервных клетках, связан с нервными окончаниями и синаптическими везикулами, что еще больше подкрепляет предположение о роли этого вещества в процессе передачи нервных импульсов. По мнению некоторых авторов, серотонин в этих субстратах находится в виде обратимого диссоциирующего комплекса с α-липоиновой (6,8-дитиоктановой) кислотой (Dombro, Bradham, Campbell, Wolley, 1961), таким образом, в зависимости от тех или иных условий существует определенное равновесие между «связанным» и «свободным» серотонином (Inouye, Kataoka и Shinagawa, 1963). Отношение между этими («связанной» и «свободной») фракциями серотонина равно 2,5 и подвергается большим изменениям под влиянием различных факторов (Giarman, Schanberg, 1963).

Серотонин также находится в более или менее постоянных количествах в тромбоцитах циркулирующей крови, которые можно рассматривать, как средство транспорта для переноса главной части образовавшегося в слизистой оболочке кишечника 5-гидрокситриптамина по всему организму. В плазме крови после полного удаления всех тромбоцитов серотонин практически не обнаруживается или можно найти только его следы (2 нанограмма в 1 мл) (Humphrey, Jaques, 1954). Однако надо иметь в виду, что все количество серотонина, освобождающегося при разрушении и дезинтеграции тромбоцитов, должно предварительно растворяться в плазме и только после этого перейти в соответствующие субстраты (Udenfriend, Weissbach, 1954). Время полураспада (от фиксации до освобождения) серотонина в тромбоцитах равняется 33—48 часам, что значительно превышает время полураспада серотонина в желудке (17 часов), кишечнике (11 часов) и мозгу (несколько минут) (Udenfriend, Weissbach, 1958). Это указывает на роль тромбоцитов как пассивных носителей серотонина, не метаболизирующих его. При этом надо указать, что способность тромбоцитов фиксировать и транспортировать серотонин обычно значительно выше, чем можно было предполагать по количеству серотонина, содержащегося в них. В нормальных условиях тромбоциты не насыщены всем количеством серотонина, которое они могут фиксировать (Erspamer, 1961).

Таблица 3

Содержание серотонина в крови и селезенке человека и некоторых млекопитающих

Вид	Содержание серотонина (основание)			
	целая кровь, мкг/мл	сыворотка, мкг/мл	тромбоциты, мкг 10^9 клеток	селезенка, мкг/г
Человек	0,06—0,4	0,07—0,22	0,3—0,9	1,1—1,6
Морская свинка	0,2	0,15—0,70	0,2—0,4	12—25
Кролик	3,2—5,5	2,0—4,0	7,5	1,5—4,0
Крыса	0,35—0,78	0,3—1,0	—	1,8—6,0
Мышь	3,2—5,5	1,5	—	1,0—4,6
Собака	—	0,2—0,3	—	8,5
Кошка	—	3,8	—	20,5
Хомяк	—	0,4	—	1,2
Свинья	0,4	0,25		

В табл. 3 приводятся данные о содержании серотонина в крови и селезенке человека и некоторых животных.

Внутри тромбоцитов серотонин не подвергается энзиматическому действию моноаминооксидазы, способной быстро его инактивировать, когда он циркулирует в свободном состоянии. Очень вероятно, что внутри других клеток серотонин также сохраняется в неактивном состоянии и не метаболизируется до момента освобождения. Поэтому у некоторых видов животных серотонин можно найти не только в циркулирующих тромбоцитах, но и в тканевых тучных клетках. Однако после того, как было установлено присутствие серотонина в тучных клетках крыс и мышей (Benditt, Wong, Arase, Roeper, 1955; Parratt, West, 1957), все попытки обнаружить серотонин в тучных клетках других видов животных дали только отрицательные или сомнительные результаты, несмотря на то что он был найден во многих тканях этих животных, особенно в коже живота. По-видимому, серотонин не связан у них с тучными клетками. Наибольшее количество его было обнаружено в коже живота крыс (1,34 мкг/г), в легких мышей (2,95 мкг/г) и в селезенке кроликов (24,3 мкг на 1 г). Считается, что в коже крыс содержится до половины всего серотонина, имеющегося в организме этих животных (Parratt, West, 1957). Однако в последнее время предполагается, что у больных людей, страдающих так называемыми аргентаффиномами, когда синтез серотонина (в туморальных клетках) увеличен, он кумулируется также в тучных клетках, а может быть, и образуется в них (Enerbäk, 1963). Интересно отметить, что подобно тому, как это уже доказано относительно некоторых беспозвоночных, в семени человека и некоторых млекопитающих также обнаружен 5-окситриптамин (у человека 0,5 мкг/мл, у быка 1,0 мкг/мл, у собаки 0,5 мкг/мл, у барана 0,5 мкг/мл) (Mann, Seamark и Scharman, 1961).

Кроме серотонина, в организме млекопитающих обнаружен 5-метокси-N-ацетилтриптамин (мелатонин), синтезирующийся в пинеальной железе, причем, по-видимому, в количестве, обратно пропорциональном интенсивности и продолжительности экспозиции к световым лучам (Wurtman, Axelrod, Phillips, 1963).

Возможно, что это вещество играет существенную роль в определении ряда функциональных изменений,

периодически наблюдаемых у животных в течение круглых суток. Нахождение мелатонина в периферических нервах заставляет также думать о его возможной роли в процессе передачи нервных импульсов (Lerner, Case, Mori, Wright, 1959).

Установлено также существование определенных возрастных колебаний в отношении концентрации серотонина и других ариламинов, особенно норадреналина, у разных видов животных. Так, например, за 2 дня до рождения в мозгу плодов крыс определяется лишь до 30% количества серотонина, которое встречается у взрослых животных, а норадреналина практически не определяется. К моменту рождения содержание серотонина в мозгу плодов крыс нарастает до 59% его концентрации у взрослых, а концентрация норадреналина достигает лишь до 20% концентрации, которая определяется в мозгу взрослых животных. Начиная со 2-й недели жизни, содержание серотонина быстро нарастает и достигает нормального уровня взрослых на 3-й неделе, в то время как нормальный уровень норадреналина устанавливается постепенно и только к 6-й неделе достигает уровня соответствующего его содержанию у взрослых животных. В мозгу новорожденных кроликов серотонина и норадреналина содержится на 50% меньше, чем в мозгу взрослых животных. У морских свинок не выявлено никакого существенного возрастного различия в содержании серотонина или норадреналина в мозгу (Kärki, Kuntzman, Brodie, 1962).

ГЛАВА 4

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ СЕРОТОНИНА

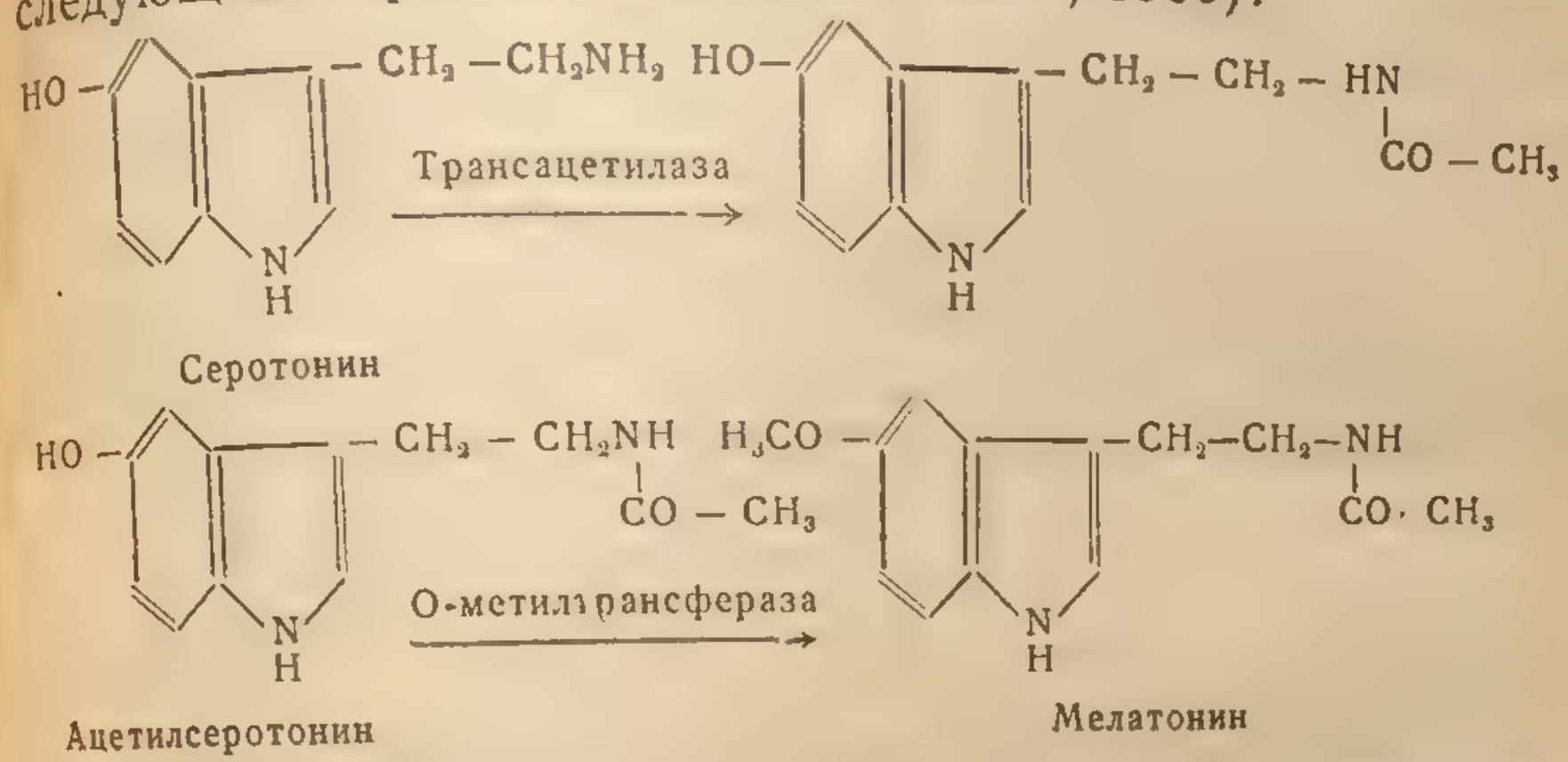
Серотонин как эндогенного, так и экзогенного происхождения подвергается в организме животных и человека различным биохимическим превращениям, вследствие которых могут возникать другие активные вещества или, наоборот, образовываться другие биологически неактивные продукты, которые достаточно быстро выделяются из организма, главным образом с мочой.

ПРОИЗВОДНЫЕ СЕРОТОНИНА

Особое значение имеют некоторые производные серотонина, существование которых стало известно совсем недавно, в связи с тем, что отдельные из них обладают высокой специфической активностью, в частности психомиметическими свойствами. Речь идет о ряде метил- и ацетилпроизводных серотонина, играющих роль настоящих гормонов.

В 1960 г. Axelrod и Weissbach доказали, что в пинеальной железе крупного рогатого скота находится особая трансфераза (гидроксилиндол-О-метилтрансфераза), обладающая способностью катализировать процесс переноса метильной группы S-аденозилметионина в гидроксильную группу N-ацетилсеротонина с образованием вещества, идентичного ранее описанному гормону мелатонину, встречающемуся в пинеальной железе и периферических нервах человека, обезьян и коров. Образование мелатонина происходит при одновременном или после

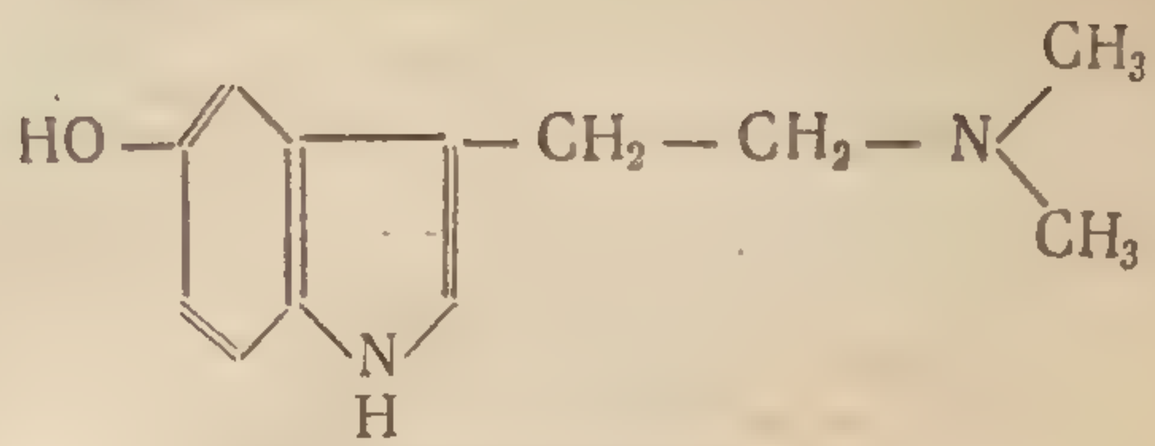
предварительного ацетилирования молекулы серотонина другой энзиматической системой типа трансацетилазы, следующим образом (Weissbach et al., 1960).



О-метилтрансфераза, осуществляющая О-метилирование ацетилсеротонина, отличается от катехол-О-метилтрансфераз тем, что она не требует ионов магния и что ее обнаружили только в эпифизе и не нашли ни в печени, ни в почках млекопитающих животных. Сам мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) был раньше выделен Lerner с сотрудниками (1958—1959); эти авторы установили, что мелатонин обладает свойством вызывать просветление меланоцитов кожи лягушек и блокировать активность меланоцитостимулирующего и адренокортикотропного гормонов, но не могли определить его роль в функции периферических нервов, в которых с другой стороны нельзя обнаружить серотонин.

Образование же N-ацетилсеротонина являющееся предпосылкой для возникновения мелатонина, было почти в это же время установлено у животных McIsaac и Page (1959).

Кроме этих ацетилпроизводных серотонина, в организме животных и человека было обнаружено образование под действием другого энзима (найденного в легких кроликов) моно- и диметилсеротонина, обладающих психомиметическими свойствами у человека (Axelrod, 1961). Этот энзим катализирует перенос метильной группы S-аденозилметионина в двух этапах: вначале образуется N-метилсеротонин, а затем из этого вещества образуется N,N-диметилсеротонин, идентичный выделенному еще в 1920 г. из кожного секрета жаб буфотенину, а позже также из некоторых токсических грибов:



N, N-диметилсеротонин

В отличие от метилтрансферазы, осуществляющей метилирование N-ацетилсеротонина и образование мелатонина, неспецифический энзим N-метилтрансфераза, ответственный за прямое метилирование и диметилирование серотонина, также способен метилировать другие биогенные амины, в частности триптамин, в результате чего в организме возникают N-метилтриптамин и N,N-диметилтриптамин, обладающие так же, как буфотенин, психомиметическими свойствами. По данным Axelrod (1961), этот же фермент может катализировать перенос метильной группы от того же донора к другим фенилэтиламинам, таким, как мескалин и допамин.

Вопреки утверждению Erspamer (1961, стр. 188) о том, что организм млекопитающих не способен к осуществлению процесса (транс-) метилирования, в настоящее время известны многочисленные случаи, в которых при биотрансформации различных веществ как алифатического, так и ароматического ряда (ариламины, пиридины и пр.) происходит именно N-метилирование. Так как количество метильных групп, которое имеется в распоряжении организма, весьма ограничено (по-видимому, новообразование метильных групп в организме животных возможно лишь в очень ограниченном масштабе путем восстановления гидроксиметилтетрагидрофолиевой кислоты до метилгидрофолиевой кислоты, которая в дальнейшем действует в качестве донатора метильной группы) и главным, почти исключительным, источником их являются поступающие с пищей соединения, содержащие метильные группы и способные передать их, то нередко наблюдается, что наличие в избыточном количестве веществ, требующих для своего дальнейшего метаболизма или биотрансформации метильных групп (гуанидинуксусная кислота, никотиновая кислота и пр.), может обусловливать возникновение недостатка в свободных метильных группах. Тогда, например, никотинамид (ниацин, витамин PP), выделяющийся с мочой в виде N-метилникотинамида или N-метил-6-пиридон-3-карбонамида, может функционировать как настоящий «хищник метильных групп» (Rappoport, 1962)

Неспецифический энзим, N-метилтрансфераза, находится, по данным Axelrod (1963), в микросомах печени кролика. Этот фермент, кроме метилирования N-ацетилсеротонина, осуществляет метилирование также активных катехоламинов, как, например, допамина с образованием предшественника адреналина — эпипина.

Возможность образования буфотенина при биотрансформации серотонина в организме человека и животных имеет большое значение, так как он обладает выраженными фармакологическими свойствами, вызывает повышение артериального давления и, по-видимому, усиливает выделение адреналина из надпочечников. Интересно отметить, что психомиметические эффекты, свойственные буфотенину, были уже издавна эмпирически известны американским индейцам, которые использовали со стимулирующими целями некоторые растения (Piptadenia peregrina) в виде сухого порошка, в котором содержится N,N-диметил-серотонин и N,N-диметилтриптамин (Stromberg, 1954; Fish a. oth., 1955), которые оказывают на центральную нервную систему действие, сильно напоминающее влияние диэтиламида лизергиновой кислоты (см. стр. 86). Отсюда понятно, что применение больших доз l-метионина и l-триптофана может вызывать заметные изменения в поведении больных шифозрением, так как обе аминокислоты могут служить в организме предшественниками вышеуказанных психомиметических веществ (Pollin, Cardon, Kety, 1961), особенно если применение больших доз метионина (20 г в день) сочетается с применением ипрониазида, подавляющего активность моноаминоксидазы.

Значение диметиламиногруппы диметилтриптамина и диметилсеротонина (буфотенина) для их фармакологического действия подтверждается еще тем фактом, что псилоцибин (О-фосфорил, 4-гидрокси-N-диметилтриптамин), активное вещество из мексиканского гриба Pcilocybe mexicana, которое обладает выраженными галлюциногенными и сосудосуживающими свойствами, является также N-диметилпроизводным из 4-гидрокситриптамина (Wiseman-Distler, Sourkes, 1962). Не исключена возможность, что определенные колебания, которым могут подвергаться процессы метилирования в организме (присутствие в определенных концентрациях метионина, наличие в особых соотношениях других веществ, подвергающихся также метилированию, как никотиновая кислота и никотинамиды), могут оказывать влияние как в положительном, так и в отрицательном смысле на процесс метилирования различных ариламинов, в том числе и серотонина, что не может не отразиться на различных функциях организма.

ЭНЗИМАТИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ И ВЫДЕЛЕНИЕ

Среди процессов биотрансформации серотонина наиболее хорошо и подробно изучены механизмы инактивации и выделения продуктов его метаболизма. Как было отмечено выше, синтез серотонина осуществляется главным образом в хромаффинных клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, костного мозга и в тканях центральной нервной системы, где имеется наиболее высокая концентрация 5-окситриптофандекарбоксилазы (Gaddum, Giarman, 1956). Однако концентрация серотонина в этих же органах подвергается большим колебаниям, так как процессы его инактивации происходят с такой быстротой, что каждые три часа обновляется 50% всего количества циркулирующего серотонина (Ravina, 1962).

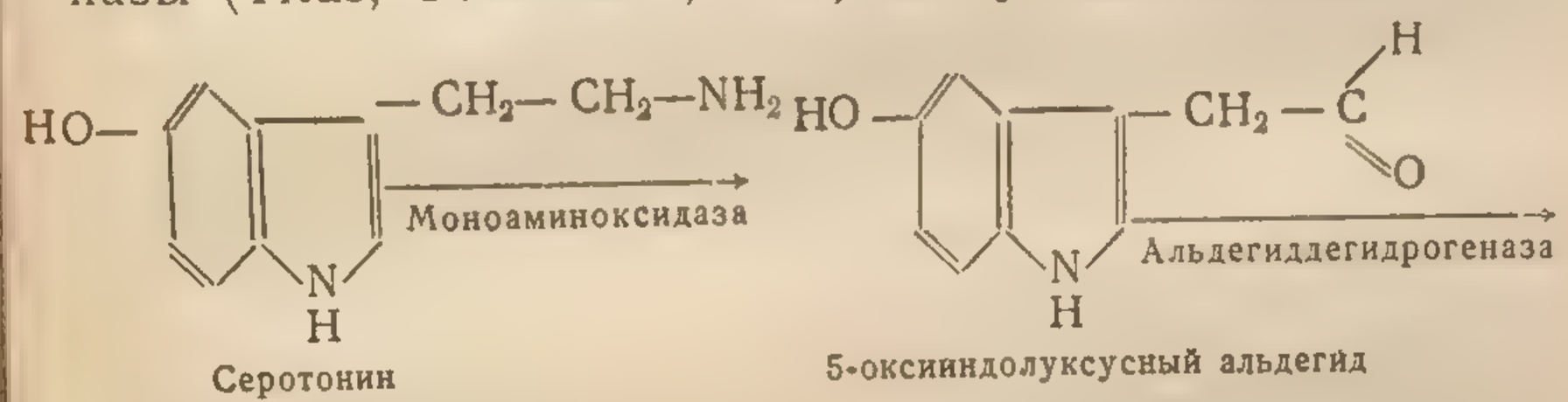
Синтезированный серотонин находится как в клетках, которые осуществляют этот синтез, так и в клетках, в которых он депонируется (тромбоциты, тучные клетки некоторых животных, нервные структуры и др.), по-видимому, в неактивном состоянии, будучи связан с субстратом микросом (Inouje, Kataoka, Shinagawa, 1963) и локализован в везикулах пресинаптических фракций нервных окончаний (Whittaker, 1962). Таким образом, объясняется тот факт, что связанный в клеточных субстратах серотонин трудно поддается определению и не может подвергаться воздействию энзиматических систем, способных вызывать изменения его структуры, приводящие к потере физиологической активности. Наоборот, свободный, активный, внеклеточный серотонин очень быстро подвергается окислению с образовнием деаминированного продукта его окисления.

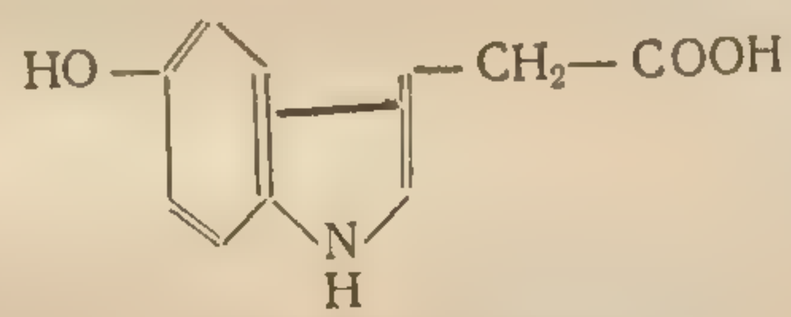
В неизмененном виде серотонин выделяется мочой здоровых людей и животных в незначительных количествах, едва ли поддающихся определению. В моче находятся главным образом различные продукты биотрансформации серотонина, определение которых позволяет следить как за обменом этого вещества в организме в целом, так и за состоянием органов, в которых данная трансформация имеет место.

Среди продуктов биотрансформации серотонина, встречающихся в моче, некоторые содержатся в относи-

тельно малом количестве (сернокислый эфир серотонина, серотонин-глюкуронозид, N-метил- и N-диметилсеротонин). Главным представителем продуктов метаболизма серотонина в моче человека и многих животных является 5-оксииндолуксусная кислота (5-ОИУК) — совершенно не активное вещество, возникающее в организме в результате окислительного дезаминирования (Blaschko, Philpot, 1953), а у отдельных животных (собак)—5-оксииндолилацетуровая кислота (McIsaac, Page, 1958).

Окислительное дезаминирование серотонина осуществляется под последовательным воздействием двух энзимов, моноаминоксидазы (МАО) и альдегиддегидрогеназы (Titus, Udenfriend, 1954) следующим образом:





5-оксииндолуксусная кислота

Эта энзиматическая система, под которой обычно подразумевают аминоксидазу, имеет тем большее значение, что в организме она осуществляет окислительное дезаминирование не только серотонина, но и таких биологически активных моноаминов (ариламинов), как катехоламины (норадреналин преобразуется в 3,4-дигидроксиманделовую кислоту), триптамин и др.

Моноаминоксидаза встречается почти во всех тканях организма, но особенно в печени, почках, сердце и легких. Полностью отсутствует она в крови человека, хотя и была найдена в плазме других млекопитающих (Blaschko et al., 1959).

В течение долгого времени об активности моноаминоксидазы в организме судили главным образом посред-

ством определения 5-ОИУК в моче, количество которой в достаточной степени отражает окислительную инактивацию серотонина в организме в целом. Определение моноаминоксидазной активности различных тканей у человека стало, однако, возможным только в самое последнее время благодаря разработке новых высокочувствительных методов (Lovenberg, Levine, Sjoerdsma, 1962), применимых даже к незначительным количествам тканевых проб, полученных не только из трупов, но и при соответствующих биопсиях. Таким образом, в настоящее время установлено, что различные органы человека обладают следующей моноаминоксидазной активностью (активность дана в микромолях индолуксусной кислоты, образованной на 1 г ткани, в течение одного часа инкубации):

Слизистая оболочка тощей кишки	40,4
Печень	25,0
Почки	15,0
Сердце	10,0
Легкие	8,1
Щитовидная железа	6,4
Надпочечники	6,3
Поджелудочная железа	4,9
Симпатические ганглии	4,4
Кора головного мозга	4,0
Гипофиз	1,6
Селезенка	1,0
Мышечная ткань	0,69
Яичко	0,49

(Средние цифры по Levine, Sjoerdsma, 1962). У крыс найдены следующие цифры:

Печень	29,0±2,2
Желудок	4,5±0,7
Тощая кишка	7,2±0,9
Сердце	7,1±1,8
Мозг	7,5±1,7

(по данным Levine, Sjoerdsma, 1963).

Так как главный продукт биотрансформации серотонина в организме 5-оксииндолуксусная кислота практически вся выделяется с мочой, стало возможным путем определения ее количества в норме и после нагрузки серотонином получать общее представление об активности моноаминоксидазной системы всего организма.

Определение активности моноаминоксидазы имеет большое значение. С одной стороны, эта активность отражает функциональное состояние тех органов, особенно печени, в которых она осуществляется. С другой стороны, как в последнее время стало известно, различные патологические процессы и действия фармакологических агентов, влияющих на состояние нервной системы, могут быть поставлены в зависимость от колебаний, которые претерпевает именно активность этой энзиматической системы.

Интересно при этом отметить, что церулоплазмин (α-глобулин), переносящий практически все количество меди, циркулирующее в плазме крови, не только обладает очень выраженными оксидативными свойствами, но и способен осуществлять инактивацию серотонина (Zarafonetis, Kalas, 1960). Как теперь установлено, церулоплазмин находится не только в плазме крови (до 200 мг/л плазмы взрослых людей, в значительно меньших количествах, до 7 мг/л плазмы, у новорожденных и при различных патологических состояниях), но также в микросомах нервных клеток мозга (Inouje, Kataoka, Shinagawa, 1962) и других органах. По-видимому, церулоплазмин является единственным носителем всей оксидазной активности плазмы (Holmberg, Laurell, 1951) и обладает способностью инактивировать серотонин in vitro и in vivo (Porter, Titus, Saunders, Smith, 1957). Это свойство церулоплазмина также утрачивается в присутствии многих ингибиторов моноаминоксидазы — ипрониазида, гидралазина и др. (Zarafonetis, Kalas, 1960). Эти данные указывают на существование определенных взаимоотношений между церулоплазмином и моноаминоксидазой, хотя в литературе не встречается никаких более конкретных сведений по этому вопросу.

Путем нагрузки организма применением внутрь больших доз 5-окси-триптамин-креатининсульфата (100 мг этого вещества соответствуют 43,47 мг основания серотонина) при одновременном определении выделения мочой как серотонина, так и продуктов его оксидативного дезаминирования можно в достаточной мере установить активность всей моноаминоксидазной системы (может быть, включая и активность церулоплазмина) как в норме, так и в патологических условиях или после применения ряда лекарственных веществ.

Таким путем было установлено, что в серотонин превращается примерно 1% всего количества триптофана, которым располагает организм (Cerletti, 1958).

Далее при нагрузке серотонином выделение 5-оксиндолуксусной кислоты (5-ОИУК) у нормальных людей повышается в масштабе, соответствующем около 40% всего количества введенного серотонина, в то время как при нарушении функции печени может значительно увеличиваться количество выделенного серотонина в неизменном виде, хотя, по данным Donaldson с сотрудниками (1959, 1960), после внутривенного введения серотонина выделение 5-ОИУК мочой больных с заболеванием печени существенно не отличается от выделения 5-ОИУК у людей с нормальной функцией печени.

В случаях же заболевания печени после внутривенного введения 5-окситриптофана (предшественника серотонина) количество выделенного мочой серотонина может увеличиваться, вероятно, вследствие декарбоксилирования 5-окситриптофана в почках (Sjoerdsma, Lovenberg, Oates, Crout, Udenfriend, 1959; Erspamer, 1961; Schmidt, Haas, Henning, Teythaler, Schön, 1962).

В связи с этим необходимо иметь в виду, что в случае понижения активности МАО, особенно под влиянием действия так называемых ингибиторов моноаминоксидазы, нельзя по количеству выделенной 5-ОИУК определять только степень инактивации серотонина в организме, так как в этих случаях главным продуктом его биотрансформации становится серотонин-О-глюкуронид (Weissbach, Lovenberg, Redfield, Udenfriend, 1961). Следовательно, по определению 5-ОИУК можно только судить о степени биотрансформации серотонина путем его окончательного дедезминирования моноаминоксидазой, но нельзя установить интенсивность всех остальных процессов биотрансформации, которые именно в отсутствие достаточно активной МАО могут приобретать большое компенсаторное значение.

Необходимо отметить также, что у травоядных животных (кролики, морские свинки, лошади), несмотря на то, что моноаминоксидазная система осуществляет в нормальном масштабе образование 5-ОИУК из серотонина, в моче не удается обнаружить продуктов окисления этого вещества, вероятно, потому, что в процессе окисления серотонина, в стадии альдегида, происходит

конденсация под действием одной каталазо-пероксидазной системы с образованием двух различных видов пигментов (Nakai, 1958).

Таким образом, принято считать, что в процессе инактивации серотонина в организме главная роль принадлежит МАО.

Этот фермент был впервые обнаружен в печени Hare (1928), который назвал его тираминооксидазой в связи с тем, что он обладал способностью окислительно деаминировать тирамин, продукт декарбоксилирования аминокислоты тирозина. Позже, в 1937 г., Blaschko, Richter и Schlossmann установили, что в тканях животных существует фермент, способный осуществлять окисление алифатических и ароматических аминов. Окислительному деаминированию подвергаются как первичные (тирамин), так и вторичные (адреналин) и третичные (гордеин) амины (Richter, 1937). Концентрация (активность) МАО в различных органах может подвергаться некоторым колебаниям при определенных нарушениях физиологического состояния организма. Так, в 1952 г. Hawkins установил, что при авитаминозе B_2 у крыс наблюдается снижение до 44% концентрации МАО в печени: это может находиться в соответствии с предположением Richter (1937) о том, что коэнзим МАО является флавинаденинуклеотидом. В связи с этим было подробно изучено влияние отсутствия рибофлавина в пище животных на активность МАО и таким образом доказано, что рибофлавин также играет большую роль в других процессах биотрансформации серотонина, кроме его окислительного деаминирования. По-видимому, в процессе образования О-глюкуронида-серотонина, являющимся одним из компенсаторных путей инактивации этого вещества, особенно при наличии снижения активности МАО (Weissbach, Lovenberg, Redfield, Udenfriend, 1961), участвует один из рибофлавин-глюкозидов (Whitby, 1952) и этот процесс может также подавляться в случае отсутствия достаточного количества рибофлавина в пище. Наряду с этим Yamada, Yasunoby (1963), применив спектральные и флуоресцентные методы исследования, пришли к заключению, что моноаминоксидаза плазмы крови быка не является флавоэнзимом, а содержит в своей простетической части, помимо меди, две молекулы пиридоксальфосфата. Следовательно, химический состав

коэнзима моноаминоксидазы является еще предметом глубокого изучения.

Существование параллельных компенсаторных путей инактивации серотонина может объяснить факт получения различных результатов при изучении метаболизма этого вещества, в зависимости от метода исследования. Количество серотонина, которое инактивируется, может не меняться или даже увеличивать, несмотря на то, что количество одного из выделенных продуктов биотрансформации, например 5-ОИУК, оказывается пониженным, но количество другого продукта биотрансформации, например О-глюкуронида-серотонина, заметно повышается. То же было установлено в отношении других субстратов действия МАО, например допамина, количество продуктов биотрансформации которого (ДИФУК-дигидроксифенилуксусная кислота и ГВК-гомованилиновая кислота) варьируют в зависимости от пути биотрансформации, который преимущественно подвергается подавлению (Wiseman-Distler, Sourkes, 1963). С другой стороны, нарушение витаминного обмена может отражаться на процессе восстановительного образования самого энзима МАО, как это доказано при авитаминозе B_2, что также объясняет тот факт, что при наличии арибофлавиноза значительно повышается чувствительность больных и экспериментальных животных к действию так называемых ингибиторов МАО.

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Особое значение не только для изучения метаболизма серотонина, но и для практической фармакотерапии приобрел открытый в 1952 г. Zeller и его сотрудниками факт, что гидразин изоникотиновой кислоты (ипрониазид), синтезированный с целью усиления активности изоникотиновой кислоты (изониазид) при химиотерапии туберкулеза, в отличие от самого изониазида обладает способностью подавлять моноаминоксидазу in vitro и in vivo.

В 1953 г. Schayer и Smiley показали, а в 1954 г. Rebhun, Feinberg и Zeller подтвердили, что под влиянием предварительного введения ипрониазида увеличивается токсичность тирамина и других симпатикомиметических

аминов. Вскоре после этого Griesemer и Wells (1956) также наблюдали, что ипрониазид подавляет способность печени in vitro расщеплять адреналин, а Corne и Graham (1957) доказали, что инъекция ипрониазида в дозе 10—20 мг на 1 кг веса животного вызывает у них угнетение МАО печени и почек. Одновременно Udenfriend, Weissbach, Bogdanski (1957) показали, что введение ипрониазида увеличивает в тканях концентрацию серотонина и потенцирует фармакологическое действие 5-окситриптофана (1957). Kamijo, Koelle и Wagner (1956) при изучении действия внутрибрюшинного введения различных гидразидов изоникотиновой кислоты установили усиление реакции организма кошек на тирамин, что они объясняли торможением МАО, в то время как усиление реакции на адреналин и норадреналин, по их мнению, было связано не с торможением активности МАО, а с тем, что данные вещества, препятствуя проникновению аминов внутрь клеток, удлиняют их пребывание в эффективной коцентрации на рецепторной поверхности. Только позже Koelle (1958) высказал мысль о том, что инактивация МАО может задерживать исчезновение и разрушение норадреналина и оказывать потенцирующее действие.

Все эти данные приобрели особое значение в результате установления различными авторами факта, что ипрониазид оказывает хороший терапевтический эффект при его применении для лечения больных, страдающих депрессивными явлениями (Saunders, Radinger, Kline, 1957; Loomer, Saunders, Kline, 1958), а также при лечении больных стенокардией (Cesarman, 1959). Как нужно было ожидать, такие открытия значительно стимулировали работы по синтезу новых соединений, обладающих свойством подавлять активность МАО, с целью их испытания при лечении психических депрессивных состояний, болей при ишемиях и пр.

Интересно отметить, что мускатный орех (Myristica fragans), обладающий способностью вызывать у человека стимулирующее действие и чувство эйфории, содержит терпеноподобное вещество миристицин, близкое по своей структуре к норадреналину (Truitt, Duritz, Ebersberger, 1963), которое обладает свойством ингибитора МАО, несмотря на то что он не содержит азота в своей молекуле. В указанном отношении это пока единствен-

ный безазотистый ингибитор МАО, который хотя и является менее активным, чем другие синтетические ингибиторы МАО, но зато обладает значительно меньшей токсичностью, по сравнению с остальными известными веществами этой группы.

В настоящее время синтезированы многие вещества, обладающие способностью подавлять активность МАО. Основную группу их составляют гидразины, среди которых главными являются:

1) ипразид (ипрониазид, марсилид) — 1-изоникотинил-2-изопропил-гидразин;

2) фенипразин (катрон, каводил, J. B. 516) — α-метил-фенилэтилгидразин;

3) изокарбоксазид (марплан) — 3-N-бензил-гидразин-карбонил-5-метилизоксазол;

4) ниамид (ниаламид) — 1-изоникотинил-2-β-бензилкарбамил)-этилгидразин;

5) фенельзин (нардил, W. 1544.A) — фенэтилгидразин;

6) терзавид — 1-бензил-2-пивалоил-гидразин.

Кроме того, известны многочисленные ингибиторы МАО, которые не содержат гидразинной группы, такие как:

1) индопан — α-метилтриптамин HCl;

2) моноза (этриптамин) — DL-α-этилтриптамин;

3) вещества группы эфедрина:

а) эфетонин (эфедрин), алкалоид, содержащийся в различных видах эфедры — 1-фенил-2-метиламинопропанол HCl;

б) фенамин (амфетамин, бензедрин)-1-фенил-2-аминопропан, $2H_2SO_4$;

4) паргилин (A. 19120) — N-метил-N-(-2-пропинил)-бензиламин;

5) транилципромин (парнате, парстельазин) — транс-2-фенил-циклопропиламин HCl;

6) гармин и гармалин, алкалоиды, находящиеся в семенах растения Peganum harmala (могильник);

7) некоторые амидины и гуанидины;

8) красители — метиленовая синь;

9) сульфгидрильные соединения и реагенты на сульфгидрильную группу (тиогликолевая кислота, йодуксусная кислота);

10) тяжелые металлы и реагенты на металл-ионы.

Все эти ингибиторы МАО как по их активности, так и по продолжительности времени их действия сильно отличаются между собой. Большинство из перечисленных веществ являются долгодействующими, необратимыми ингибиторами МАО, в то время как алкалоиды могильника (гармин и гармалин) хотя и обладают в 100 раз большей активностью, чем ипразид, но их действие оказывается быстропроходящим и легко обратимым (in vitro, например, при отмывании препаратов). Поэтому если действие ипрониазида (ипразида) может продолжаться in vivo в течение 7—10 дней (Horita, 1958), то действие гармина исчезает уже через несколько часов (Udenfriend, Witkop, Redfield, Weissbach, 1958; Shore, 1960; Pletscher, 1961).

В последнее время применение различных ингибиторов моноаминоксидазы значительно расширяется в клинике (см. стр. 131). Отсюда возникает необходимость подробно познакомиться с фармакологическими свойствами этих препаратов, ингибиторов моноаминоксидазы, а также с побочными действиями, которые они могут оказывать как у лиц, кажущихся здоровыми, так и у больных, страдающих различными заболеваниями. Кроме того, нередко патологические состояния, при лечении которых обычно применяются ингибиторы МАО, могут также ухудшаться в связи с развитием у больных интеркуррентных инфекционных заболеваний различного характера, требующих, естественно, особого специфического лечения, эффект которого может в значительной мере (как мы дальше увидим) зависеть от одновременно применяемых веществ, подавляющих активность моноаминоксидазы.

Наиболее широкое применение в качестве ингибиторов МАО при экспериментальных исследованиях получили в СССР производные триптамина (в частности, хлоргидрат метилтриптамина—индопан) и отдельные производные гидразина (фосфат ипразида — ипрониазид).

Под влиянием ингибиторов моноаминоксидазы в различных тканях (кишечник, сердце, мозг, кровь) происходит увеличение нормальных концентраций не только серотонина, но одновременно и всех остальных моноаминов (норадреналина, адреналина, допамина) (Pletscher, Besendorf, Bächtold, Gey, 1959). После введения 30 мг

гармалина или 100 мг ипрониазида на 1 кг веса концентрация серотонина в мозгу крыс увеличивается в 2 раза, причем это повышение быстро падает в случае введения гармалина таким образом, что спустя 12 часов уже восстанавливается нормальное содержание этого индоламина, в то время как после введения ипрониазида (правда, в более высоких дозах, чем указано выше) содержание серотонина в мозгу нарастает примерно до такого же уровня в течение 12 часов и около 4 дней сохраняет уровень на 50% выше исходного. То же наблюдается в отношении содержания серотонина в целой крови и тромбоцитах как человека, так и экспериментальных животных (кроликов) (Pletscher, Bernstein, 1958).

Указанное влияние ингибиторов МАО на содержание серотонина (катехоламинов) как в мозгу, так и в крови и различных органах, в зависимости от продолжительности их действия, объясняется накоплением соответствующих аминов ввиду угнетения их биотрансформации (окислительного дезаминирования). Отсюда следует, что после применения необратимых, долгодействующих ингибиторов МАО наблюдается их кумулятивное действие, вследствие чего при повторном введении малых доз этих препаратов вызывается постепенное нарастание концентрации серотонина (и катехоламинов) до примерно такого же уровня, какого можно достичь при введении одной соответствующей суммарной дозы. Таким образом, в результате многочисленных исследований можно считать установленным факт, что однократное применение ингибиторов МАО повышает уровень серотонина в головном мозгу на 25—150%, а повторное применение тех же препаратов увеличивает содержание серотонина в 3—7 раз по отношению к исходным цифрам (Paasonen, McLean, Giarman, 1957; Chessin, Dubnik, Leeson, Scott, 1959; Vincent, Segonzac, 1960; Schanberg, Giarman, 1962).

Однако, несмотря на то, что от активности МАО зависит концентрация других ариламинов в органах, в последнее время установлено, что не все ингибиторы МАО оказывают одинаковое влияние, например, на содержание серотонина и норадреналина в головном мозгу. Установлено, что изменения концентрации серотонина в центральной нервной системе находятся в прямой зависимости от изменений, которые возникают в актив-

ности МАО под влиянием соответствующих ее ингибиторов — таким образом, что накопление серотонина продолжает нарастать по мере понижения активности МАО до ее самого низкого уровня, и количество серотонина начинает понижаться и возвращаться к исходным цифрам по мере того, как восстанавливается нормальная активность энзима.

При изучении параллельных изменений, которые претерпевает норадреналин в тех самых органах под влиянием различных ингибиторов МАО, было установлено, что, в то время как уровень норадреналина в головном мозгу после применения ипрониазида в достаточной степени отражает действие этого вещества на активность МАО, подобно тому как это было сказано по отношению к серотонину, после применения других ингибиторов МАО не наблюдается такой же закономерности. Так, после введения транилсипромина концентрация норадреналина нарастает только в течение примерно 5 часов, а затем начинает снижаться, несмотря на то, что активность МАО находится в состоянии полного подавления еще в течение почти 12 часов (Green, Sawyer, Erickson, Cook, 1962). На основании этого некоторые авторы предполагают, что биотрансформация норадреналина в мозгу зависит не только от активности МАО и что, кроме МАО, должны существовать другие факторы, влияющие на концентрацию этого важного ариламина в центральной нервной системе. Этот вопрос имеет большое значение, ибо в последнее время ряд авторов высказывается в том смысле, что активность определенных нервных структур определяется не концентрацией одного из этих биогенных аминов, а соотношением между концентрациями серотонина, норадреналина и даже допамина (3-окситирамин) (Franzen, 1961; Feldberg, Myers, 1963).

Из всего сказанного следует, что хотя все ингибиторы МАО обладают общим свойством подавлять активность этого энзима в зависимости от их концентрации, все-таки их фармакологическое действие значительно меняется в результате их неравномерного влияния на различные ариламины.

Отсюда необходимо установить способность каждого отдельного ингибитора МАО менять концентрацию каждого из активных моноаминов.

Так, например, установлено, что ипрониазид в терапевтических дозах вызывает у людей выраженную задержку активности мозговой и печеночной МАО и увеличение концентрации моноаминов — 3-окситирамина, норадреналина, серотонина (Ganrot, Rosengren, Gotteries, 1962). Введение ингибиторов МАО per os или парентерально вызывает у различных видов экспериментальных животных повышение уровня серотонина в различных органах и тканях. После недельного содержания крыс на диете, в которую входит 0,35% ипрониазида, уровень серотонина в их головном мозгу возрастал с 0,5 мкг до 2,6 мкг/г (Bernsohn, Loraityte, 1958).

Подкожное ежедневное введение 2 мг/кг β-фенилизопропилгидразина вызвало подъем уровня серотонина в головном мозгу собак с 0,75 до 5,05 мкг/г в течение 12 дней и в головном мозгу кошек — с 0,7 до 2,9 мкг/г в течение 7 дней (Brodie, Spector, Shore, 1959). Длительное введение собакам сильных ингибиторов МАО значительно повышает содержание серотонина в стволе головного мозга и спинном мозгу. Содержание норадреналина при этом не изменяется (Maling, Highman, Spector, 1962). Ипрониазид увеличивает в головном мозгу уровень свободной и связанной фракций серотонина, не вызывая сдвигов в его субклеточном распределении, или в большей степени увеличивает уровень связанной фракции. Предварительная обработка ипрониазидом задерживает освобождение серотонина из мозга под влиянием резерпина (Giarman, Schanberg, 1962, 1963; Gluckman, 1960).

Между разными ингибиторами МАО имеются различия не только в силе их действия, но также в скорости и продолжительности их действия. Ипрониазид — ингибитор МАО медленного и продолжительного действия, вызывает медленный подъем уровня серотонина в головном мозгу, он становится ощутимым через 2 часа (Shore, Brodie, 1957), достигая через 6—8 часов максимума, который сохраняется в течение нескольких дней (Brodie, Spector, Shore, 1959; Paasonen, Giarman, 1958).

β-фенилизопропилгидразин — быстро и продолжительно действующий ингибитор МАО. Этот препарат начинает оказывать эффект немедленно и вызывает подъем уровня серотонина в головном мозгу на 50% в течение 10—15 минут, причем этот уровень сохраняется в

течение 12—15 дней у кроликов и в течение 50 минут — у мышей (Spector, Prockop, Shore, Brodie, 1958; Brodie, Spector, Kuntzman, Shore, 1958; Chessin, Dubnik, Leeson, Scott, 1959).

Гармин и гармалин — препараты быстрого, но короткого действия. Они проявляют свой эффект быстрее, чем β-фенилизопропилгидразин, вызывая повышение почти в 2 раза уровня серотонина в головном мозгу крыс в течение 10 минут (с 0,4—0,45 мкг/г до 0,7—0,75 мкг/г), но их действие длится не более 6 часов (Udenfriend, Witkop, Redfield, Weissbach, 1958). Из экспериментальных данных Chessin с сотрудниками следует, что для получения значительного подъема уровня серотонина в головном мозгу должно быть угнетено более 50% МАО (Chessin, Dubnik, Leeson, Scott, 1959). Согласно данным Gey и Pletscher (1961, 1962), должно быть блокировано не менее 85—90% МАО.

Причина различных скоростей действия разных ингибиторов МАО пока не ясна. Brodie, Spector и Shore (1959) указывали, что ипрониазид и β-фенилизопропилгидразин быстро подавляют активность МАО в мозгу животных. Gogerty и Horita (1959, 1960) нашли, что β-фенилизопропилгидразин быстрее ипрониазида угнетает активность МАО мозга.

По-видимому, оба препарата хорошо проникают в мозг, но β-фенилизопропилгидразин быстрее ипрониазида достигает места ответственного за активность МАО (Erspamer, 1961).

Pletscher, Besendorf (1959), Pletscher, Besendorf, Bächtold (1959) установили, что между ингибиторами МАО существует антагонистическое взаимоотношение. Предварительная обработка гармалином (за $^1/_2$—6 часов) задерживала подъем уровня серотонина и норадреналина в головном мозгу крыс и мышей, вызываемый ипрониазидом или D-изопропилгидразидом 1-глутаминовой кислоты. Если же ингибиторы продолжительного действия вводили спустя 6—8 часов после гармалина или до его введения, то эффект последнего отсутствовал. По-видимому, гармалин блокирует рецепторы, на которые затем не могут воздействовать вводимые ингибиторы продолжительного действия. Однако гармалин не способен вызвать реверсию связи, которая возникает между МАО и гидразиновыми ингибиторами перед ним.

Интересно отметить, что аминазин (ларгактил, хлорпромазин) — препарат группы фенотиазина, обладающий седативными свойствами, но не влияющий на активность МАО, способен, подобно гармалину, препятствовать увеличению концентрации серотонина или норадреналина в мозгу крыс, вызываемому ипрониазидом, если его ввести перед ингибитором (Pletscher, Gey, 1960; Ehringer, Hornykiewicz и Lechner, 1960), в то время как он не оказывает эффекта, если его ввести одновременно с ипрониазидом или спустя 6 часов после него. Следовательно, аминазин подавляет действие ингибитора МАО ипрониазида не путем восстановления активности МАО, а, по-видимому, снижая проницаемость депо биогенных аминов (Pletscher, Gey, 1960).

В случае применения быстродействующих ингибиторов МАО не наблюдается превышения оптимального уровня и увеличения скорости накопления серотонина в зависимости от увеличения дозы ингибитора, так как в этом случае быстро возникает 100% блокада МАО. У замедленно действующих ингибиторов МАО уровень подъема серотонина зависит от дозы препарата. Так, 48 мг/кг β-фенилизопропилгидразина вызывают в головном мозгу мыши подъем серотонина в 3 раза больший чем 12 мг/кг (Chessin и др., 1959). Повторное применение маленьких доз ингибиторов МАО замедленного действия дает такой же подъем уровня серотонина в головном мозгу, как одновременная большая доза ингибитора. Так, введение в течение 15 дней по 0,1 мг/кг β-фенилизопропилгидразина увеличивает в 2—3 раза содержание серотонина в головном мозгу собаки (Spector и др., 1959).

Ингибиторы МАО увеличивают уровень серотонина не только в центральной нервной системе и других органах млекопитающих, но и в нервной системе беспозвоночных. Erspamer с сотрудниками (1961) показали, что β-изопропилфенилгидразин увеличивает концентрацию серотонина в зрительных узлах (Ganglia optica) осьминога.

Прежде чем перейти к изложению данных о влиянии ингибиторов МАО на действие экзогенных моноаминов, предшественников моноаминов и так называемых освободителей моноаминов, необходимо остановиться на эффекте, который оказывает этиловый спирт на обмен серотонина.

В 1960 г. Rosenfeld наблюдал, что в течение острой интоксикации, вызванной применением этилового спирта у людей, можно установить длительное снижение содержания 5-оксиндолуксусной кислоты в моче, если определение этого метаболита серотонина проводить в различных порциях выделенной мочи, каждые 5 часов после приема 100 мл спирта. На основании этого был сделан вывод о том, что во время окислительного метаболизма спирта прекращается в соответствующей степени окислительное дезаминирование серотонина и, возможно, других моноаминов. Наряду с этим было экспериментально установлено, что дача серотонина или других ароматических аминов (триптамина, допамина или тирамина) заметно потенцирует наркотическое и острое токсическое действие спирта. Позже другие авторы (Olson, Gursey, Vester, 1960) подтвердили факт, что у алкоголиков выделение 5-оксиндолуксусной кислоты значительно понижено по сравнению с выделением этого метаболита серотонина у нормальных людей даже спустя 6 месяцев после полного воздержания от употребления спирта.

С другой стороны, было установлено, что у кроликов при острой или хронической спиртовой интоксикации наблюдается снижение концентрации серотонина и норадреналина в центральной нервной системе. Предполагалось при этом, что этиловый спирт может действовать в качестве освободителя фиксированных алкиламинов в мозгу (Gursey, Olson, 1960). При сравнительном исследовании in vitro действия этилового спирта на активность МАО было, однако, доказано, что в то время как активность МАО печени заметно подавляется в присутствии спирта (в концентрации от 100 до 400 мг в 100 мл), активность МАО головного мозга не изменяется теми же концентрациями спирта (Maynard, Schenker, 1962). Так как наряду с этим было установлено, что при интоксикации этиловым спиртом повышается количество триптамина, выделенного с мочой, возникло предположение, что, помимо подавляющего действия, которое спирт может оказывать на МАО печени, он одновременно действует в центральной нервной системе подобно резерпину, освобождая фиксированные ариламины.

Таким образом можно объяснить факт истощения головного мозга от запасов серотонина и норадреналина

под влиянием больших доз этилового спирта (Gursey, Olson, 1960).

Интересно отметить, что еще раньше было обращено внимание на то, что не только серотонин, но и многие другие ариламины (адреналин, норадреналин, гистамин и др.) в значительной мере удлиняют наркотическое действие хлоралгидрата (Fastier, Speden, Waal, 1957). Поэтому, несмотря на то что в литературе можно встретить отдельные противоречивые данные в этом отношении (Häggendal, Linquist, 1961; Marphy, Guze, King, 1962), в последнее время утверждается, что указанные свойства зависят от того, что в организме этиловый алкоголь окисляется до ацетальдегида — вещества, которое обладает способностью действовать в качестве неспецифического ингибитора МАО (Towne, 1964).

Совершенно естественно, что под влиянием ингибиторов МАО наблюдается усиление физиологических и фармакологических действий не только самих ариламинов, но и многих их предшественников. Так, например, различные ингибиторы МАО увеличивают в несколько раз накопление серотонина в центральной нервной системе и в других органах экспериментальных животных при введении экзогенных предшественников серотонина, а именно l-триптофана, 5-окситриптофана и его производных N-ацетил-5-окситриптофана, N-ацетил-5-ацетоксиптриптофана и 4-окситриптофана. При этом уровень серотонина значительно превосходит содержание этого вещества в соответствующих органах животных, обработанных только ингибиторами МАО или предшественниками серотонина (Udenfriend, Weissbach, Bogdanski, 1957; Pletscher, 1956, 1957; Hess, Redfield, Undenfriend, 1959; Erspamer, Glaesser, Nobili, 1961; Erspamer, Bertaccini, 1962; Dubnick, Leeson, Phillips, 1962).

Кроме того, под влиянием ингибиторов МАО усиливается центральное стимулирующее действие ДОФА, повышается гипертермия, вызванная введением моноаминов, и потенцируется влияние, которое оказывает как серотонин, так и тирамин и триптамин на артериальное давление (Pletscher, 1961).

Предварительное введение ингибиторов МАО позволяет получить отчетливое воздействие на центральную систему от более низких доз серотонина, 5-окситриптофана, или l-триптофана, которые сами по себе или менее

эффективны, или не оказывают эффекта (Besendorf, Pletscher, 1956; Chessin, Dubnik, Kramer и Scott, 1956; Udenfriend, Weissbach, Bogdanski, 1957; Chessin, Kramer, Scott, 1957; Horita, Gogerty, 1957, 1958; Horita, 1958; Lessin, 1959; Oates, Sjoerdsma, 1960; Randall, Bagdon, 1959; Tedeschi, Tedeschi, Fellows, 1959, 1961). Очень вероятно, это зависит от повышения концентрации аминов в головном мозгу, так как в то время как подавляется процесс окисления и инактивации активных аминов, не меняется процесс их новообразования из предшественников, что ведет, естественно, к их кумуляции, тем более что эти предшественники (5-окситриптофан, ДОФА) лучше диффундируют через гемато-энцефалический барьер, чем соответствующие амины, образовавшиеся при их декарбоксилировании.

Однако не все фармакологические действия ариламинов усиливаются под влиянием ингибиторов МАО. Особенно не меняется активность норадреналина на сосуды или кровяное давление. Большое теоретическое и практическое значение имеет также влияние, которое оказывают ингибиторы МАО на активность и характер действия так называемых освободителей арилмоноаминов, освобождающих последние из их связанного состояния. Так, например, предварительное введение одного из ингибиторов МАО несколько изменяет или ослабляет эффект введенного через некоторое время резерпина. При этом большое значение имеет дозировка того или другого препарата.

У крыс, мышей и кроликов, получивших ипрониазид, а затем резерпин, раунесцин или тетрабеназин, отмечалось более низкое содержание серотонина в головном мозгу, чем у животных, получивших только ипрониазид, но этот уровень серотонина в головном мозгу значительно превосходил соответствующий уровень серотонина в головном мозгу животных, получавших только резерпин или другой освободитель серотонина. Он никогда не был ниже контрольной величины (Kuntzman, Mead, Brodie, Shore, 1958; Kärki, Paasonen, 1959; Paasonen, Kärki, 1959). При этом следует отметить, что более высокая доза резерпина вызывает более интенсивное снижение серотонина в головном мозгу при предварительном применении ингибиторов МАО (Dubnick, Lesson, Chessin, Scott, 1960).

Schanberg и Giarman (1962) в опытах на крысах установили, что β-фенилизопропилгидразин, 5-окситриптофан и тофранил, повышающие уровень серотонина в головном мозгу, лишь частично препятствуют высвобождению серотонина из головного мозга, вызываемому резерпином (5 мг/кг), а ипрониазид (100 мг/кг) полностью блокирует этот эффект резерпина.

Может быть, гипотермия, вызываемая резерпином, является одной из причин снижения серотонина в головном мозгу, так как установлено, что изменение температуры (перегревание или охлаждение) снижает уровень серотонина в головном мозгу крыс и не действует на его содержание в селезенке и желудке (Ton, 1960). Выявлено, что по мере снижения температуры тела мышей (охлаждением или резерпином) снижается и скорость накопления серотонина в головном мозгу под влиянием ингибитора β-фенилгидразина. Однако, если ввести β-фенилгидразин (16 мг/кг) мышам, у которых уровень серотонина в головном мозгу истощен до 0,04 мкг/г под действием внутрибрюшинного введения 8 мг/кг резерпина, наблюдается небольшое повышение содержания серотонина в головном мозгу (Dubnick, Leeson, Chessin, Scott, 1960). Ипрониазид, введенный спустя 8 часов после резерпина, также вызывает подъем содержания серотонина и катехоламинов в головном мозгу, сниженного инъекциями резерпина (Pletscher, 1960, 1961). Следовательно, резерпин не препятствует образованию серотонина в мозгу.

Уровень триптамина также увеличивается при применении различных ингибиторов МАО (ипрониазид, β-фенилизопропилгидразин) в мозгу (Hess, Redfield, Udenfriend, 1959). Green и Sawyer (1960) получили отрицательные результаты в отношении триптамина на крысах, однако надо учитывать, что они применяли меньшие дозы ингибиторов, чем другие авторы.

Таким образом, установлено, что резерпин и некоторые производные бензохинолизина (например, тетрабеназин = нитоман-2-кето-3-изобутил-9,10-диметоксигексагидробензохинолизин), после применения ипрониазида не только уже не оказывают седативное, гипотермическое и миотическое действие, но, наоборот, вызывают возбуждение, гипертермию, мидриаз и пиломоторную реакцию. Такое «обратное действие» резерпина

обнаружено у мышей, крыс, морских свинок, кроликов, кошек, собак и обезьян.

Механизм этого обратного действия резерпина после применения ингибиторов МАО еще не установлен. Как известно, в центральной нервной системе и в других органах под влиянием резерпина или производных бензохинолизина происходит сильное снижение количества связанных арилмоноаминов. Однако, так как предварительное действие ингибиторов МАО обусловливает заметное сокращение окислительной инактивации всех арилмоноаминов, могут создаваться условия, при которых, несмотря на освобождение серотонина и других арилмоноаминов под влиянием резерпина, произойдет некоторая кумуляция новообразовавшихся серотонина и других арилмоноаминов, которые не подверглись окислительной инактивации в присутствии ингибиторов МАО.

Ингибиторы МАО сами по себе оказывают действие на центральную нервную систему различных видов лабораторных животных (мышей, крыс, кроликов, кошек, собак). В настоящее время еще трудно объяснить, связано ли центральное действие ингибиторов МАО с их вмешательством в обмен серотонина или с другими свойствами препаратов. Однако применение ингибиторов МАО вызывает возбуждение и другие изменения в поведении животных, указывающие на стимуляцию вегетативной нервной системы (Eltherington, Horita, 1960). При однократном применении ингибиторов МАО в дозах, вызывающих максимальное угнетение МАО и значительный подъем серотонина в головном мозгу, не всегда удается получить воздействие на центральную нервную систему. Центральный эффект ингибиторов МАО у кроликов, например, проявляется после повторного применения препаратов (Spector, Prockop, Shore, Brodie, 1958).

Необходимо отметить, что при клиническом применении ингибиторов МАО и резерпина в лечебных дозах у больных не наблюдалось «обратного действия» резерпина.

Ингибиторы МАО оказывают эффект не только на центральную нервную систему, но и на вегетативную нервную систему. Внутривенное введение высоких доз ипрониазида или гармина наркотизированным кошкам и собакам угнетает проводимость через симпатические ганглии, не подавляя функции парасимпатических ганг-

лиев (Goldberg и Da Costa, 1960). По-видимому, нарушение проводимости через симпатические ганглии не связано со способностью ингибиторов угнетать МАО, так как в опытах на кошках установлено, что при полном угнетении функций МАО ингибиторами (ипрониазид и N-бензил-N-метил-2-пропиниламин, препарат МАО-911) ганглиоблокирующее действие отсутствует, далее ганглиоблокирующее действие исчезает через 30 минут, тогда как полное угнетение МАО при этом сохраняется не менее 24 часов (Levine, 1962).

Кроме того, ингибиторы МАО различного химического строения обратимо угнетают нервно-мышечную передачу в опытах на френико-диафрагмальном препарате крыс. При этом блокада не развивалась, если ингибиторы избирательно наносились на нерв (Anderson, Amman, 1963).

Ингибиторы МАО оказывают угнетающее действие на активность МАО не только в центральной нервной системе, но и в других тканях и органах. При этом степень торможения активности МАО зависит от структурных особенностей ингибитора и от вида животного (Е. И. Кузнец, В. С. Шашков, Л. С. Тер-Вартанян и др., 1961; Barsky, Pacha, Sarkar, Zeller, 1959; Göschke, 1961).

При сравнительном изучении более 80 соединений различных фармакологических групп для выяснения их способностей тормозить активность МАО печени крыс in vitro наиболее активными соединениями из группы алкалоидов гармалии оказались гарман и гармины, а также гидразины: катрон, фенилизобутилгидразин и D-изомер N-ацетилаланинизопропилгидразина, которые были эффективны в концентрации 10^{-5}—10^{-6}. Образование 5-ОИУК из серотонина у мышей угнеталось под действием этих соединений на 76—94% (Ozaki, Weissbach; Ozaki, Witkop, a. oth., 1960).

Аналогичные данные получены с β-фенилизопропилгидразином в отношении гомогенатов печени (Horita, 1958). Группой советских авторов (Е. И. Кузнец, В. С. Шашков, Л. С. Тер-Вартанян и др., 1961) установлено, что в отношении МАО печени крыс индопан (хлоргидрат D-метилтриптамин) является более эффективным, чем производные гидразина. Этот препарат полностью препятствует дезаминированию триптамина, тогда как производные гидразина угнетают активность

МАО печени крыс на 20—75%. Mac Grath и Horita (1962), испытав 10 разных замещенных 1-(β-фенилизопропил)-гидразинов с общей формулой $RC_6H_4CH_2XCH(CH_3)NH \cdot NH_2$, пришли к выводу, что один и тот же препарат по-разному угнетает МАО гомогенатов мозга и печени и что изменение структурной конфигурации ингибиторов МАО изменяет их активность в отношении МАО этих органов. Davison (1957) установил, что ипрониазид (марсилид) может оказывать необратимое угнетающее действие на МАО печени крысы. Введение различных ингибиторов МАО приводит к некоторому увеличению содержания серотонина в печени (S. M. Hess, B. G. Redfield, S. Udenfriend, 1959), сердце (Hojman, Lemberg, de Palel, Rubin, 1962; Gey, Pletscher, 1962), легких и почках (Hess, Redfield, Udenfriend, 1959), желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе (Paasonen, Kärki, Molkka, 1961), в крови (Paasonen, Kärki, 1959; Pletscher, Gey, Thölen, 1960), в эритроцитах (Göschke, 1961) и в тромбоцитах различных видов лабораторных животных и у человека (Paasonen, 1961).

Ингибиторы МАО угнетают ее активность и у более низко организованных представителей животного и растительного мира. В частности, ипрониазид вызывает очень длительное (20—23 дня) угнетение МАО у разных видов пауков (Witt, Brettschneider et al., 1961). β-фенилизопропилгидразин и ипразид угнетают активность МАО кислотоустойчивого сапрофита B_5 (Mycobacterium n. sp.), при этом первый препарат действует значительно сильнее, чем ипразид (Г. Н. Першин, В. В. Несвадьба, 1963).

Ингибиторы МАО значительно усиливают эффект экзогенного l-триптофана или 5-окситриптофана на накопление серотонина в различных органах (Gey, Pletscher, 1962; Paasonen, Kärki, Molkka, 1961). Так, предварительное введение животным 150 мг/кг ипрониазида, а затем 500 мг/кг l-триптофана увеличивало содержание серотонина в печени морских свинок примерно в 57 раз, в мозгу — в 8 раз, 5-ОИУК в моче — в 138 раз (Hess, Redfield, Udenfriend, 1959).

Предварительное введение ингибиторов МАО снижает воздействие резерпина не только на центральную нервную систему, но и на другие органы. При этом большое значение имеет интервал между введением ингибиторов МАО и последующим применением резерпина, с

учетом характера действия ингибитора МАО. Так, в зависимости от интервала между введением ингибиторов МАО и резерпина, ингибиторы МАО или полностью предупреждают развитие депрессии, птоза, диареи и гиперемии у мышей, или задерживают развитие эффектов, свойственных резерпину на несколько часов, или совсем не влияют на действие резерпина (Е. И. Кузнец, В. С. Шашков, Л. С. Тер-Вартанян и др., 1961). Предварительное введение ипрониазида задерживает освобождение серотонина из тканевых структур тонкого кишечника под действием резерпина (Zbinden, Pletscher, Studer, 1957). А. И. Яковлева и др. (1960), испытав ряд производных гидразида изоникотиновой кислоты, установили, что ипрониазид предупреждает эффект резерпина уменьшать содержание серотонина в энтерохромаффинных клетках (клетках Кульчицкого) слизистой двенадцатиперстной кишки морской свинки. Другие препараты не обладают этим свойством, или оно у них слабо выражено. В свою очередь резерпин снижает эффект ипрониазида повышать содержание серотонина в тонком кишечнике крыс (Paasonen, Kärki, 1959). Ипрониазид при совместном введении с резерпином препятствует образованию язв в желудке крыс под действием последнего (La Barre, 1960).

Подкожное введение ипрониазида или гидрохлорид изопропилгидразид — D,L-серина или 1-бензил-2-триметилацетилгидразина, оказывает антагонистическое действие в отношении гиперсекреции соляной кислоты в желудке крыс, вызываемой резерпином (Bonfiels, Dubrosquet, Lambling, 1962).

Ипрониазид (Kärki, Paasonen, 1960; Paasonen, Pletscher, 1960) и 1-бензил-2-(5-метил-3-изоксазолилкарбонил)- гидразин хлоргидрат (Paasonen, Pletscher, 1959) препятствуют освобождению серотонина из тромбоцитов крови под действием резерпина и повышают в плазме уровень освобожденного из тромбоцитов серотонина, мешая его разрушению соответствующими ферментами.

Резерпин снимал защитный эффект ипрониазида при гиперкапнической аноксии у крыс, если его давали за 1 час до развития гипоксии. Предварительное трехдневное введение резерпина не снимало защитный эффект ипрониазида. По мнению Marini, Pinca (1963), защитный эффект ипрониазида связан с его влиянием на миокард,

а не с накоплением в сердце катехоламинов или серотонина.

Помимо указанных эффектов ингибиторов МАО, связанных прямо с их свойством подавлять активность моноаминоксидазы, эти вещества обладают и другими разносторонними фармакологическими свойствами.

Многие ингибиторы МАО оказывают влияние на промежуточный обмен углеводов, в результате чего концентрация молочной и пировиноградной кислот может повышаться в 1,2—3,8 раза (Marquillo, Esperben, Lasalvia, 1962). Кроме того, под влиянием данных ингибиторов значительно нарастают концентрации оксикислот, подобно тому как норадреналин и серотонин вызывают это в нормальных условиях. Еще не известно, в какой мере повышение концентрации молочной и пировиноградной кислот в крови зависит от усиления процессов гликолиза в тканях. Установлено, что в сердечной мышце под влиянием ингибиторов МАО содержание молочной кислоты не повышается (Gey, Pletscher, 1961).

Как правило, ингибиторы МАО вызывают повышение артериального давления, возбуждают дыхание, усиливают тонус мигательной перепонки и периферических сосудов, возбуждают адренореактивные системы (индопан) (С. С. Либерман, 1962; М. Д. Машковский, М. Трубицына, 1963), усиливают прессорную реакцию на допамин (3,4-диоксифенилэтиламин), в меньшей степени на норадреналин и метоксамин (Horwitz, Goldberg, Sjoerdsma, 1960) и совсем не влияют (ипрониазид и другие гидразины) на сосудистый эффект норадреналина (De Oreo, Stughton, 1961).

Однако в случае применения некоторых из ингибиторов МАО (например, паргилин) у больных с гипертонической болезнью можно наблюдать значительное снижение артериального давления (Maronde, Haywood, Feinstein и Sobel, 1963), нередко выражающееся в виде приступов ортостатической гипотонии (Moser, Brodoff, Miller, Goldman, 1964), импотенции и нарушении функций печени. Описаны случаи коллапса вследствие ортостатической гипотонии после применения паргилина (Levine, Sjoerdsma, 1963; Kohn, 1964), случаи гепатита после применения ингибиторов МАО, особенно ипрониазида, фениразина, ниаламида и фенельзина (Holdsworth, Atkinson, Goldie, 1961) и повышения концентрации билирови-

на в крови после применения фенельзина (Solberg, 1961). Ввиду того что при ряде летальных исходов обнаруженные патоморфологические изменения печени очень напоминают изменения, наблюдаемые при вирусном гепатите, некоторые авторы высказывают мнение о возможном совпадении этого заболевания у больных с их лечением каким-либо из указанных ингибиторов МАО.

Отдельные ингибиторы МАО (ипрониазид) усиливают рвотное действие катехоламинов (Cahen, 1962) и апоморфина (Förster, Günter, 1961). Ипрониазид предотвращает возникновение фибрилляции после острого выключения кровообращения венечных сосудов (Regelson, Hoffmeister, Wilkens, 1959).

Ипрониазид и другие ингибиторы МАО (терсавид) повышают содержание адреналина, норадреналина в органах различных животных и человека (Pletscher, Gey, Thölen, 1960; de Schaepdryver, 1959) и влияют на обмен адреналина (Kirschner, Goodale Rosen, 1959) и гистамина (ипрониазид, аминогуанидин (Lindell, Nilsson, Roos, Westling, 1960), блокируя ферментные системы, ответственные за окислительное дезаминирование и окисление метилированных форм биогенных аминов.

Гидразины (хлоргидрат 1-фенил-2-изопропилгидразина, сульфат 2-октана и оксалат 2-гидразин-6-метилгептана) оказывают антиникотиновое действие, которое не связано с их способностью угнетать активность МАО (Timsit, 1961). Ниаламид оказывает четкое угнетающее действие на увеличение тромбиновой активности плазмы, вызываемое адреналином, травмой (Shimamoto, Takeuchi, Ishioka, 1962) и при применении артериосклерогенных субстанций (Shimamoto, Yamazaki, Inoue, Fujita et al., 1960).

В вопросе о механизме действия ингибиторов МАО еще очень много неясностей и он является предметом дискуссии.

Ипрониазид и другие ингибиторы МАО, помимо МАО, подавляют также в большей или меньшей степени активность и других ферментных систем, в частности диаминоксидазы (Blaschko, Friedman et al., 1959; Burkard, Gey, Pletscher, 1960; Cohn, Shore, 1960; Lindell, Nilsson et al., 1960; Shore, Cohn, 1960), пиридоксальфосфокиназы (McCormick, Snell, 1959; Quai, 1959), различных дегид-

рогеназ (Quai, 1959; Redetski, O'Bourke, 1961), церулоплазмина (Zarafonetis, Kalas, 1960), декарбоксилаз (Dubnick, Leeson, et al., 1960; Greig, Walk, Gibbons, 1959; Sinclair, 1960) и других энзиматических систем, которые в своей коферментной части содержат витамин B_6 благодаря тому, что ингибиторы МАО увеличивают выделение с мочой витамина B_6 и тем самым создают его дефицит (Feldstein, Hoagland, Freeman, 1959; Powell, 1955; Scherbel, 1961).

Наряду с этим ингибиторы МАО увеличивают скорость распада адренохрома в крови (Hoffer, 1959), вмешиваются в некоторые стадии межуточного окислительного метаболизма (Koechlin, Iliev, 1959; Geiger, Aguillar, Gombos et al., 1960) и в обмен дифосфопиридиннуклеотидов в мозговой ткани и в печени (Koelle, 1958; Scherbel, 1961). При этом следует отметить, что ингибиторы МАО различаются между собой по своему действию на ферментные системы иные, чем МАО. Так, ниаламид слабо угнетает или не действует на декарбоксилазу 3,4-дегидрокси-фенилаланина, трансаминазу и углекислую ангидразу (Finger, 1960), ингибиторы МАО, не содержащие гидразиновой части, не тормозят активности диаминоксидазы (Cohn, Shore, 1960) и дегидрогеназ (Redetski, O'Bourke, 1961).

Угнетение МАО — это только одно из свойств, которое объединяет различные по химическому строению ее ингибиторы. Помимо этого свойства, данные вещества обладают разносторонним фармакологическим и токсическим действием, которое, вероятно, мало связано с блокадой МАО. Так, имеются расхождения в продолжительности токсического действия (несколько часов) и продолжительности угнетения МАО (несколько дней) (Everett, Davin, Toman, 1958). Анальгезирующая активность ингибиторов МАО не зависит от накопления серотонина и катехоламинов (Emele, Shanaman, Warren, 1959). Пролонгирование снотворного действия барбитуратов ингибиторами МАО, по-видимому, не связано с блокированием МАО (Eltherington, Horita, 1960; Row, Bloom, P'An, Finger, 1959), а зависит от угнетения инактивации барбитуратов в печени (Fouts, Brodie, 1956). Имеются сведения о несовпадении накопления серотонина и катехоламинов в головном мозгу и изменений в электроэнцефалографическом и неврологическом статусе животных при

применении ингибиторов МАО (Green, Sawyer, 1962; Himwich, Costa, Pscheidt, van Meter, 1959). Блокада ганглиев симпатической нервной системы, вызываемая ингибиторами МАО, не зависит от угнетения ими активности МАО в нервных узлах (Levine, 1962). Угнетение нервно-мышечной проводимости ингибиторами МАО (транилципролин, фенилизопропилгидразин, этилтриптамин, гармалин и др.) происходит не путем угнетения активности МАО (Anderson, Amman, 1963). Некоторые авторы считают, что действие ингибиторов МАО на кровяное давление и сердечную деятельность не связано с угнетением МАО (Chessin, Dubnik, Leeson, Scott, 1959; Eltherington, Horita, 1960; Leusen, 1959).

ГЛАВА 5

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЕРОТОНИНА

Широкое распространение серотонина в природе как среди животных, так и среди растений представляет собой по существу достаточно загадочный факт. С другой стороны, известна высокая биологическая активность этого вещества и участие его в осуществлении различных функций организма высокоорганизованных животных, в том числе и человека. Отсюда понятны затруднения, которые возникают, когда при экспериментальном изучении роли этого вещества авторы наблюдают эффект парентерально введенных экзогенных доз серотонина и пытаются сделать вывод относительно биологического значения эндогенного вещества в организмах, не учитывая, что от его концентрации и распределения зависит характер как нормальных, так и чрезвычайных реакций. Кроме того, за последние годы вопрос о биологической роли и фармакологических свойствах серотонина изучался также путем применения веществ, способных различными способами (антагонисты, ингибиторы, инактиваторы моноаминоксидазы) оказывать влияние на концентрацию или распределение серотонина в тканях, но обладающих также собственными специфическими фармакологическими свойствами, которые затрудняли решение поставленных проблем.

Серотонин принимает участие в различных физиологических функциях. Его рассматривают как: 1) антидиуретический гормон, 2) регулятор кровяного давления, 3) гемостатический агент, 4) химический медиатор нерв-

ных возбуждений, 5) фактор роста, 6) анафилактический агент и др., хотя бесспорно установлена пока единственная роль серотонина — его способность действовать как фактор передачи нервных импульсов.

ВЛИЯНИЕ НА МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

Еще в 1954 г. Erspamer считал, что главной физиологической ролью серотонина является его угнетающее влияние на мочевыделительную функцию почек. После подкожного введения серотонина крысам наблюдается возникновение продолжительной олигурии, которую этот автор связывал со спастическими реакциями афферентных артериол (Ottolendhi, 1953). Вследствие спазма входящих в почки артериальных сосудов происходит подавление выделения воды и особенно хлоридов, что является характерным для действия серотонина. Подобная олигурия не развивалась после предварительного введения антидиуретического гормона задней доли гипофиза. Некоторые авторы предполагали, что такое сужение входящих артерий почек происходит рефлекторно вследствие действия серотонина на специфические рецепторы, находящиеся в малом кругу кровообращения (Abrahams, Pickford, 1956), так как определенная доза серотонина, введенная в вену передних конечностей, оказывает значительно большее антидиуретическое действие, чем та же доза при непосредственном введении в аорту в месте отхождения почечных артерий. Кроме того, было установлено, что серотонин также вызывает спазм мочеточников, который на определенное непродолжительное время может задержать выделение мочи.

Подробное изучение антидиуретического действия серотонина позволило установить, что подавление выделительной функции почек не находится ни в какой зависимости от изменений, которые может претерпевать кровяное давление под действием препарата (Fastier, Waal, 1957). В процессе внутривенной инфузии серотонина, проведенной с постоянной скоростью от 5 до 25 мкг на 1 кг веса тела в минуту, в опытах на собаках было установлено, что антидиуретический эффект серотонина начинается тогда, когда введение проводится со скоростью

от 10 до 15 мкг/кг в минуту и увеличивается при повышении этой скорости до 25 мкг/кг в минуту. Уменьшение объема выделенной мочи начинается уже спустя 15 минут после начала введения вследствие сокращения фильтрации через клубочки, доходящего до 30% нормального уровня (Spinazzola, Sherrod, 1955). Однако уже после внутривенного введения этим же животным серотонина в дозе 3 мкг/кг в минуту наблюдается значительное уменьшение ионов Na^+, Cl^-, K^+ при одновременном усилении реабсорбции Na^+ еще тогда, когда фильтрация в клубочек и кровообращение в почках существенно не изменялись. При инъекции еще более низких доз серотонина отмечено только значительное снижение выделения Na^+ (Little, Angell, Huffman, Brooks, 1961). Кроме того, доказано, что введение больших доз серотонина в течение продолжительного времени может вести к образованию некротических очагов в коре почек (Pokorny, Schmidt, 1961).

ВЛИЯНИЕ НА КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

В настоящее время подробно изучается реакция кровеносных сосудов на разные дозы серотонина при различных путях введения в организм. При внутриартериальном введении 1 мкг серотонина в минуту в плечевую артерию человека наблюдается уменьшение тока крови в руке, объем которой увеличивается при одновременном покраснении кожи (Roddie, Shepherd, Whelan, 1955). Указанные явления зависят от сужения артерий и тем самым увеличения сопротивления кровообращению, в то время как покраснение кожи указывает на расширение капиллярной сети. Если внутриартериальное введение продолжать длительное время, то можно наблюдать возникновение на коже пальцев цианоза, а иногда и петехий — изменений, напоминающих симптомы, развивающиеся в случае карциноидных опухолей кишечника. Не исключено, что в генезе указанных изменений капиллярного кровообращения определенную роль может играть также сужение вен соответствующей области (Sharpey-Schafer, Ginsburg, 1962). Серотонин вызывает также повышение кровяного давления в системе воротных вен

независимо от способа его введения в организм (Gibertini, Lodi, 1960).

Иногда при определении изменения кровяного давления под влиянием серотонина отмечается в начале кратковременное понижение артериального давления. По данным Bunag и Walaszek (1962), такое понижение кровяного давления зависит от действия гистамина, освобождающегося из различных тканей под влиянием серотонина. Однако у некоторых животных указанное первоначальное падение кровяного давления не зависит от освобождающегося гистамина. Так, у крыс, как известно, малочувствительных к гистамину, этот эффект также наблюдается, но исчезает после двусторонней резекции блуждающих нервов. Отсюда был сделан вывод о том, что первоначальное падение артериального давления непосредственно после инъекции небольших доз серотонина зависит от его стимулирующего действия на центральные формации парасимпатических нервов (Salmoiraghi, Page и McCubbin, 1956).

С другой стороны, анализ влияния серотонина, введенного внутривенно собакам, позволил, по мнению некоторых авторов, установить, что это вещество обладает двойственным механизмом действия на кровяное давление, рефлекторным через рецепторы каротидного синуса, определяющим сосудосуживающее действие и непосредственным сосудорасширяющим влиянием на мышечные элементы сосудов (Hotovy, Roesch, 1958).

Центральный вазомоторный эффект серотонина, выражающийся в возникновении брадикардии, падении кровяного давления и торможении прессорной реакции на сжатие сонной артерии, объясняется также ишемией вазомоторных центров в силу его сосудосуживающего действия (Kaneko, McCubbin, Page, 1960).

ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОСТАЗ

Серотонин может играть определенную роль как кровоостанавливающее средство, так как, освобождаясь из разрушенных тромбоцитов, подобно тому как это имеет место в процессе свертывания крови, он вызывает определенное сосудосуживающее действие (Langemann, 1955). Однако, естественно, что серотонин не оказывает ника-

кого действия на процесс свертывания крови в опытах in vitro (Correll et al., 1952). Интересно отметить, что скорость освобождения серотонина из тромбоцитов при свертывании крови находится в зависимости от активности тромбина. Однако если принять во внимание, что действие серотонина не отражается на процессе свертывания крови и что оно ограничивается сужением мелких сосудов (от чего может зависеть определенный кровоостанавливающий эффект), то ничего удивительного нет в том, что, как указывают некоторые авторы, резерпин не оказывает заметного влияния на время кровотечения.

ВЛИЯНИЕ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ТКАНЕЙ

Серотонин оказывает заметное увеличение проницаемости стенок сосудов у определенных видов животных. Таким образом, так называемая эффективная синящая доза (ЭСД—EBD — effective blueing dose) для крыс равна 1/16.200 мг, в то время как для морских свинок она равна 1/60 мг, а для кроликов — больше чем 1/20 мг. Влияние серотонина на проницаемость капилляров стало известно только после того, как Rowley, Benditt (1956) показали, что внутрикожное введение очень малых доз (микрограммы) серотонина в конечности крыс вызывает немедленное образование отека, несмотря на то что это вещество также вызывает и сужение капилляров в месте введения, причем образование отека под влиянием серотонина в этих условиях можно предотвратить, если предварительно ввести диэтиламин бромлизергиновой кислоты (BOL) (Parratt, West, 1957).

Серотонин, освобождающийся из тучных клеток соединительной ткани, также может обусловливать развитие местных отеков и разрастание соединительной ткани. Не исключено, что разрастание соединительной ткани, наблюдающееся при карциноидных опухолях и их метастазах, также может зависеть от действия серотонина, освобождающегося при дегрануляции тучных клеток (Asboe-Hansen, Wegelius, 1956). В последнее время установлено, что серотонин и многие его гомологи обладают специфической способностью менять структуру коллагеновых волокон, значительно снижая температуру, при которой происходит их сокращение, при их одновремен-

но нарастающей дезинтеграции, как это было доказано в исследованиях под электронным микроскопом (Highton, Garrett, 1963).

ВЛИЯНИЕ НА ГЛАДКУЮ МУСКУЛАТУРУ

Особое внимание уделялось изучению влияния серотонина на органы, обладающие гладкой мускулатурой. Уже в 1948 г. Rapport с сотрудниками установил, что серотонин оказывает более активное стимулирующее действие на сосуды изолированного уха кролика, чем адреналин (Rapport, Green, Page). Вскоре стало известно, что серотонин в очень больших разведениях (до $1:10^8$) вызывает сокращение кишечника морской свинки, кролика или мыши, матки крыс или изолированных колец артерии овец. Это свойство было быстро использовано для разработки биологических методов определения серотонина. При изучении действия серотонина на матку собак было установлено, что внутривенное введение 2 мкг/кг серотонина, а иногда и еще меньших доз вызывает у нормальных или анестезированных животных заметное сокращение матки (Abrahams, Pickford, 1956).

Установлено различие в чувствительности матки беременных и небеременных животных к серотонину. Так, например, парентеральное введение 200 мкг серотонина беременным женщинам до родов вызывает длительное сокращение матки, а при прямом действии серотонина на изолированные полосы мышц матки небеременной женщины не наблюдается никакого сокращения (Garrett, 1958).

Исследование действия серотонина на матку крыс в периоде эструса показало, что парентеральное введение этого вещества вызывает в этих условиях повышение тонуса и сокращение матки (Uher, Vacek, 1957). Высокие дозы серотонина прерывают беременность при введении крысам на 16-й день беременности. Это действие серотонина блокируется многими из его антагонистов, особенно препаратами лизергиновой кислоты, которые в свою очередь не нарушают течения родового акта (Matois, 1960).

Согласно новым данным, эффекты серотонина на течение беременности зависят от его прямого влияния на плацентарное кровообращение, которое очень легко подавляется его антагонистами (Poulson, Robson, 1963).

ВЛИЯНИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Значительно меньше определены роль и влияние серотонина на функции центральной нервной системы. Уже при изучении распределения серотонина в разных областях центральной нервной системы отмечались большие колебания в содержании серотонина. Кроме того, было обращено внимание на тот факт, что гемато-энцефалический барьер, который легко пропускает предшественники и продукты окислительной биотрансформации серотонина, практически не проницаем для самого серотонина. Этот факт объясняет очень важное обстоятельство, а именно существование определенной независимости концентрации серотонина в нервных центрах от метаболизма этого же вещества в остальных частях организма. Кроме того, наличие сравнительно больших концентраций серотонина в базальных ядрах мозга и мозговом стволе указывает, несомненно, на значение этого вещества для нейрофизиологических процессов.

Более глубокое понятие об этом значении было получено, когда стало известно, что галлюциногенное действие диэтиламида лизергиновой кислоты и ее производных (LSD) находится в тесной связи с антагонистическим действием, которое они оказывают в отношении эффекта серотонина. Поэтому еще в 1954 году Wolley и Shaw высказали предположение о том, что шизофрения человека зависит от снижения концентрации серотонина в головном мозгу. После этого внимание многих исследователей было направлено на изучение нарушений метаболизма триптофана и серотонина при различных психических заболеваниях. Определялось изменение выделения продуктов метаболизма ароматических аминокислот при шифозрении (Leyton, 1958; Fleischbacker, Zancaster, Weeber, 1959; Feldstein, Hoagland, Frecman, 1959; Kopin, 1959; Masuda, Slonecker, Dorpat, 1960; Sprince, 1962; Burgermeister, Dick, Garonne, Guggisberg, Tissot и др., 1963), и было установлено, что у больных с депрессивными явлениями, у меланхоликов и у лиц, страдающих маниакальными депрессиями, обнаруживается повышенное выделение 5-оксииндолуксусной кислоты. Однако при введении 5-окситриптофана не обнаруживалось существенных отличий в выделении 5-оксииндолук-

сусной кислоты среди больных с различными формами психических заболеваний. Предполагалось затем, что, возможно, имеет значение изменение процесса гидроксилирования, а именно в положении 6 вместо 5 (Szara, Hearst, 1962).

После установления роли моноаминоксидазы авторы начали учитывать, что параллельно с изменениями метаболизма серотонина в центральной нервной системе происходят изменения в обмене катехоламинов, особенно норадреналина и тирамина (Ström, Olsen, Weil-Malherbe, 1958; Bergsman, 1959; Tissot, 1962). Таким образом, была обоснована гипотеза о значении нарушения моноаминов в патогенезе этих заболеваний на основании данных, полученных не только при биохимическом исследовании метаболизма больных, но и при применении фармакологических агентов, способных освобождать серотонин из субстратов, с которыми он был связан, или подавлять его активность путем антагонистического воздействия, или изменять процессы окислительной биотрансформации путем торможения активности моноаминоксидазы.

Большое значение для изучения роли серотонина в организме имели работы по исследованию действия некоторых предшественников серотонина, особенно 5-окситриптофана (5-ОТП), который легко диффундирует в органы и ткани даже через гемато-энцефалический барьер и быстро декарбоксилируется с образованием серотонина.

5-ОПТ был синтезирован Ek и Witkop (1953). Udenfriend с сотрудниками показал, что специфический фермент 5-окситриптофандекарбоксилаза (5-ОТД) широко распространен в растительных и животных тканях и что только 5-окси-L-триптофан является активным субстратом для действия 5-ОТД при образовании серотонина (Udenfriend, Clark, Titus, 1953; Clark, Weissbach, Udenfriend, 1954; Freter, Weissbach, Udenfriend, 1957).

5-ОТП содержится в крови и тканях нормального организма в слишком малых количествах, чтобы их можно было определить имеющимися методами. Однако показано, что микроб Chromobacterium violaceum превращает триптофан в 5-ОТП, хотя ни серотонин, ни буфотенин в этих бактериях не обнаружены (Mitoma, Weissbach, Udenfriend, 1955); бактерии превращают 5-ОТП в пиг-

мент виолации, составной частью которого является 5-оксииндол (Beer, Jennings, Robertson, 1954). Работы с меченным C^{14} триптофаном позволили установить, что он является источником серотонина (Sjoerdsma, Udenfriend, 1955; Schindler, 1959).

Введение 5-ОТП в организм различных видов животных увеличивает содержание серотонина в тканях. Весьма интересен факт, что серотонин не проходит через гемато-энцефалический барьер, а 5-ОТП проходит и повышает уровень серотонина в головном мозгу в несколько раз у мышей, у крыс (Davison, Sjoerdsma, Loomis, Udenfriend, 1957; Udenfriend, Weissbach, Bogdanski, 1957; Bonnycastle, Paasonen, Giarman, 1956; Erspamer, Bertaccini, 1962), у кроликов и собак (Udenfriend, 1958; Bogdanski, Weissbach, Udenfriend, 1958) в течение 1—3 часов после введения препарата.

По общему мнению исследователей, небольшие дозы 5-ОТП (5—20 мг/кг внутривенно) вызывают у собак и кошек снижение активности, у кроликов транквилизирующий эффект на поведение (Bogdanski, Weissbach, Udenfriend, 1958; Costa, Himwich, Goldstein et al., 1959; Himwich, Costa, 1960; Lewis, 1958; Monnier, Tissot, 1958). Действие, оказываемое большими дозами 5-ОТП, различно, 30—60 мк/кг 5-ОТП при внутривенном введении вызывают у собак тремор, атаксию, исчезновение подошвенного рефлекса, расширение зрачка, слезотечение, слепоту (Udenfriend, Bogdanski, Weissbach, 1956, 1957).

Udenfriend, Weissbach и др. находят, что эффект таких доз 5-ОТП подобен действию диэтиламида лизергиновой кислоты (1957), Costa и Rinaldi (1958) установили, что 5-ОТП в дозе 75 мг/кг при внутривенном введении новозеландским кроликам в течение первых 2 часов значительно повышал уровень серотонина в конечном мозгу, аммониевом роге, мосте, продолговатом мозгу и особенно в среднем мозгу. Через 3 часа концентрация серотонина снижалась до нормального уровня. Повышение концентрации серотонина сопровождалось двигательным возбуждением, снижением чувствительности к слуховым и тактильным раздражениям, изменением электроэнцефалограммы. Другие авторы (Monnier, Tissot, 1958; Costa, Himwich, Goldstein et al., 1959) также сообщают о возбуждающем неврологическом эффекте высоких доз 5-окситриптофана на животных.

Наряду с этим Lewis и Malcolm (Lewis, 1958) не подтвердили данных Bogdanski, Weissbach и Udenfriend (1957) о центральном возбуждающем действии 5-ОТП на кошек. Авторы наблюдали, что доза 5-ОТП 30 мг/кг вызывала депрессию и стимулировала лишь дыхание.

У голубей 25—75 мг/кг 5-ОТП при внутримышечном введении или через рот снижали навык клевать освещенный диск. Тормозящий эффект усиливался при предварительном введении ипрониазида (Aprison, Ferster, 1960, 1961). Высокие дозы 5-ОТП (100—1000 мг/кг) оказывают токсическое действие на белых мышей (Kärjä, Kärki, Tala, 1961) и угнетают инстинкты борьбы у самцов (Erspamer, Glaesser, Mantegazzini, 1960).

5-ОТП сам по себе не оказывает четкого эффекта на центральную нервную систему крыс. Только внутрибрюшинное его введение каждые 12 часов в течение 4 месяцев в дозе 200 мг/кг дает симптомы летаргии и снижение ответной реакции на раздражители. Предварительная обработка ингибиторами МАО, а затем последующее введение 5-ОТП вызывает у крыс тремор, возбуждение или увеличение спонтанной активности (Bogdanski, Weissbach, Udenfriend, 1958; Erspamer, Bertaccini, 1962).

5-ОТП оказывает пирогенный эффект на животных. Наиболее выраженный пирогенный ответ дают кролики. Температурная реакция у них пропорциональна дозе введенного 5-ОТП. Минимальная активная доза 5-ОТП для кролика весом в 2 кг при внутривенном введении соответствует 25 мг/кг; 75 мг/кг 5-ОТП при внутривенном введении увеличивают температуру в прямой кишке на 4°. Ингибиторы МАО (ипрониазид и β-фенилизопропилгидразин) усиливают пирогенное действие 5-ОТП, снижая при этом эффективную дозу 5-ОТП до 2—5 мг/кг Диэтиламид лизергиновой кислоты, оказывая пирогенное действие на кроликов, в то же время ослабляет пирогенный эффект 5-ОТП (Horita, Gogerty, 1957, 1958; Horita, 1958; Takasima, Hideoki, 1962). Мыши менее чувствительны, чем кролики, к пирогенному эффекту 5-ОТП. Однако при внутрибрюшинном введении белым мышам 50—100 мг 5-ОТП на 1 кг веса отмечается повышение ректальной температуры в течение нескольких часов. Максимум подъема температуры обнаружен через $1^1/_2$ часа после применения препарата. Большие дозы (300—500 мг/кг) также вызывали начальный подъем темпера-

туры, но она довольно быстро спадала, и через $1^1/_2$ часа животные становились гипотермичными. Дериваты лизергиновой кислоты снижали температурное действие 5-ОТП на мышей (Kärjä, Kärki, Tala, 1961).

В последнее время было установлено, что введение серотонина в желудочки головного мозга вызывает повышение температуры, тогда как введение адреналина и норадреналина вызывает понижение температуры до нормы у лихорадящих животных. При даче серотонина животным, которым предварительно были введены пирогенные вещества, наблюдается усиление гипертермического эффекта этих веществ и продление их действия. Отсюда напрашивается предположение, что термическая регуляция осуществляется гипоталамическими центрами в соответствии с существующим равновесием между факторами, обусловливающими концентрации адреналина и норадреналина, с одной стороны, и серотонина — с другой, таким образом, что повышение температуры и появление ознобов связаны или с торможением освобождения адреналина и норадреналина, или с усилением освобождения серотонина в соответствующих нервных терморегулирующих центрах (Feldberg, Myers, 1963).

5-ОТП и серотонин оказывают влияние на биоэлектрическую активность головного мозга экспериментальных животных. Исследования проводились главным образом на кроликах и кошках. При этом характер изменений электроэнцефалограммы в различных отделах головного мозга зависит от дозы 5-ОТП или серотонина и от пути их введения (Cahn, Herold et al., 1958, Costa, Pscheidt, van Meter et al., 1960; Magnes, Hestrin-Lerner, 1960; Domer, Longo, 1962). Предварительное введение ингибиторов МАО, в частности транилципромина, усиливало депрессивный эффект 5-ОТП на биоэлектрическую активность гипокампуса кошки (Revzin, Costa, 1960), тогда как JB-516 и 2596-JB оказывали очень слабое влияние (в дозе 10 мг/кг) на изменение разрядов в обонятельном мозгу кроликов, вызванное 5-ОТП (в дозе 20—30 мг/кг) (Domer, Longo, 1962). Внутривенно введенные 2 мг/кг JB-516 или SKF-385 давали стойкую десинхронизацию электроэнцефалограммы и вызывали быстрый подъем содержания серотонина в мозгу кролика в течение нескольких часов; изменения количества норадреналина в мозгу в этот период было минимальным. Наоборот, вну-

тривенное введение IPZ 25 мг/кг не изменяло электроэнцефалограммы и вызывало медленное увеличение серотонина и норадреналина в течение более 4 дней. Эти данные позволяют предположить, что соотношение количеств норадреналина и серотонина и скорость их образования в мозгу — важные факторы, участвующие в определении природы биоэлектрической активности мозга после введения ингибиторов МАО (Costa, Pscheidt, van Meter, Himwich, 1960).

Введение серотонина изменяет обмен веществ в мозговой ткани. Серотонин уменьшает потребление глюкозы в головном мозгу кроликов в прямой зависимости от введенной дозы. Потребление неорганического фосфора, молочной кислоты и пировиноградной кислоты уменьшается при дозе серотонина до 12,5 мг/кг, при дозе 25 мг/кг их потребление возрастает, при дозах серотонина более 12,5 мг/кг уменьшается содержание калия и натрия в головном мозгу. На основании этих данных Cahn, Herold, Georges и др. (1958) приходят к заключению, что серотонин является депрессором центральной нервной системы, отчасти сходным по эффекту с барбитуратами, хотя в опытах на крысах серотонин увеличивает только продолжительность барбитурового наркоза, но не его глубину.

Было также изучено влияние серотонина на высшую нервную деятельность. Установлено, что у собак с выработанными пищевыми двигательными и слюноотделительными условными рефлексами при внутривенном введении за 5—10 минут до опыта 0,5—2,5 мг/кг серотонина на фоне общей заторможенности движений наступало угнетение пищевых условных рефлексов, причем глубина данного угнетения зависела от дозы серотонина и от типа высшей нервной деятельности животного (Floru и др., 1958). Работами А. Д. Ноздрачёва (1959, 1961) показано, что при внутривенном и подкожном введении разных доз серотонина голубям, курам, мышам, кроликам и собакам изменяются двигательные функции животных, что, однако, не сопровождается развитием каталепсии, но вызывает расторможение выработанной оптической каталепсии у кур. В результате применения серотонина автор наблюдал у кроликов эпилептиформные припадки и тремор, у голубей — нарушение летательной функции, у кур — адинамию. По мнению автора,

серотонин в первую очередь действует на подкорковые образования головного мозга. По данным С. В. Захарова (1963), внутривенное и подкожное введение серотонина в дозах 2 и 5 мг/кг собакам и кроликам вызывает вялость, неподвижность, резкое повышение свертывания крови у животных. Автор не наблюдал эпилептических судорог после значительных доз серотонина, что, по его мнению, свидетельствует о том, что серотонин не переходит через гемато-энцефалический барьер или разрушается на пути к головному мозгу под влиянием МАО.

При исследовании влияния серотонина на высшую нервную деятельность было также установлено, что после повышения концентрации серотонина в головном мозгу путем введения 5-ОТП при одновременном применении ингибиторов моноаминоксидазы мыши теряют способность учиться выходить из лабиринта, в то время как при понижении концентрации серотонина и катехоламинов путем увеличения в корму количества фенилаланина и тирозина способность их учиться выходить из лабиринта увеличивается (Welley, 1962).

Большое значение в развитии этих способностей и вообще для поведения имеет, по-видимому, соотношение между концентрациями серотонина и катехоламинов, т. е. сохранение определенного равновесия между этими веществами. Снижение концентрации катехоламинов в мозгу или повышение концентрации серотонина отражаются резко отрицательно на поведении животных и на их способности вырабатывать условные рефлексы. Отсюда следует, что фармакологические средства, обладающие свойством понижать концентрацию серотонина или повышать концентрацию катехоламинов, должны улучшать способность животных к выработке условных рефлексов (Wada, P. Megeer, E. Megeer, 1963). К подобным заключениям пришли также другие исследователи (Wooley, van der Hoeven, 1963).

ВЛИЯНИЕ ПОВТОРНОГО ВВЕДЕНИЯ СЕРОТОНИНА И ЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ НА ОРГАНИЗМ

Продолжительное применение 5-ОТП на крысах приводило к значительному увеличению серотонина в почках, печени. У беременных крыс серотонин в почках и печени держался значительно дольше, чем в мозгу (Uden-

friend, Bogdanski, Weissbach, 1956; Bogdanski, Weissbach, Udenfriend, 1958). 0,1—2,4 мкг 5-ОТП, введенных внутриартериально или в полость кишечной петли, вызывали повышение серотонина в слизистой кишечной петли морской свинки (Bülbring, Crema, 1959). Предварительное введение в организм ингибиторов МАО, а затем небольших количеств L-триптофана или 5-ОТП вызывает значительное увеличение серотонина в различных органах и тканях разных видов лабораторных животных (Hess, Redfield, Udenfriend, 1959; Stacey, 1959; Himwich, Costa, 1961; Paasonnen, Kärki, Molkka, 1961). Наблюдается повышение концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче при нагрузке L-триптофаном или 5-ОТП. Так, введение через рот или парентерально крысам L-триптофана в дозе 50—1000 мг/кг увеличивало выделение 5-ОИУК с мочой (Bertaccini, Nobili, 1961). Введение человеку 50 мг 5-ОТП превышало экскрецию 5-ОИУК с мочой, введение 10 мг серотонина не вызывало увеличения концентрации 5-ОИУК в моче (Davison, Sjoerdsma, Loomis, 1957).

Применение в течение 10 дней серотонина в количестве 0,3 мг/100 г веса тела или ипрониазида в дозе 2,5 мг/100 г уменьшало количество потребляемой пищи соответственно на 20,5 и 26,7% и вызывало незначительное падение веса крыс. При одновременном применении серотонина и ипрониазида их эффект потенцируется (Soulairac, Soulairac, 1960).

Внутривенное введение людям больших доз серотонина (120 мг) вызывает тошноту, спазмы кишечника, позыв на дефекацию. Со стороны психических функций нарушений не отмечено (Davison, Sjoerdsma, Loomis, Udenfriend, 1957).

При подкожном введении серотонин медленно абсорбируется. Так, после введения крысам 5 мг/кг через час в месте его введения еще сохранялось 16% введенного количества (Erspamer, 1955). После подкожного и внутрибрюшинного введения серотонина уровень его в сыворотке возрастает и сохраняется повышенным некоторое время. Доза серотонина 26 мг/кг при подкожном введении увеличивала содержание серотонина в тромбоцитах животных, при этом максимальное содержание серотонина наблюдалось через 5 часов после его введения.

ГЛАВА 6

ОСВОБОДИТЕЛИ И АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНА

ОСВОБОДИТЕЛИ СЕРОТОНИНА

5-Окситриптамин можно обнаружить в разных, хотя и маленьких, концентрациях в свободном виде, как уже было сказано, в большинстве тканей человека и позвоночных животных. Однако в значительно бо́льших количествах в связанном виде он находится в клетках энтерохромаффинной и нервной системы, в тромбоцитах млекопитающих, а также в тучных клетках отдельных видов животных. В настоящее время еще мало известно о характере связывания серотонина как в клетках, где он образуется (особенно хромаффинных и нервных), так и в клетках, в которых, по-видимому, происходит только более или менее продолжительное его накапливание и сохранение.

Тот факт, что в клетках центральной нервной системы серотонин встречается преимущественно в связанном с определенными субстратами виде (Carlini, Green, 1963), указывает на то, что специфическое распределение его зависит от химического характера соответствующего субстрата. Отдельные авторы считают возможным, что в тучных клетках серотонин может находиться в состоянии, связанном с гепарином, образуя очень лабильное соединение (Keller, 1958). Во всяком случае способ связи серотонина внутри тех клеток, которые его содержат, должен быть очень лабильным, так как в физиологических условиях и особенно при чрезмерных раздражениях, а также под действием ряда фармакологических веществ очень легко и быстро может происходить освобождение иногда в очень большом масштабе внутриклеточного серотонина.

Значение этой связанной фракции серотонина заключается в том, что, в то время как свободная фракция этого вещества почти моментально инактивируется под действием моноаминоксидазы, связанная фракция серотонина не подвергается действию этого энзима и представляет собой резерв действующего вещества.

Исключительная лабильность внутриклеточной связанной фракции серотонина обеспечивает его постоянное освобождение в зависимости от потребности в нем при выполнении физиологических функций, хотя пока мы мало знаем, какие факторы — гуморальные или нервнорефлекторные — определяют интенсивность перехода его из связанного в свободное, активное состояние. Правда, в последнее время наше представление о влиянии фармакологических веществ на процесс освобождения серотонина стало более ясным.

Еще в 1955 г. Pletscher, Shore и Brodie показали, что некоторые успокаивающие эффекты резерпина находятся в связи со способностью этого алкалоида освобождать центральную нервную систему от фиксированного в ней серотонина: внутривенное введение 5 мг резерпина на 1 кг веса кроликов вызывает снижение концентрации этого вещества в мозгу животных на 85% с последующей его инактивацией моноаминоксидазой. Особенно заметно снижение концентрации серотонина под влиянием резерпина в тех областях, где в нормальных условиях обнаруживается наибольшая концентрация серотонина (как, например, в стволовой части головного мозга), в то время как в других областях, где концентрация серотонина не достигает такого высокого уровня, снижение выражено менее (кора головного мозга и мозжечок).

Освобождающее действие резерпина на связанную фракцию серотонина установлено также в отношении главного места его образования — кишечника (Pletscher, Shore, Brodie, 1955) и тромбоцитов in vitro (Shore, Pletscher, Tomich, Kuntzman, Brodie, 1956; Carlsson, Shore, Brodie, 1957).

Надо, однако, указать на то, что чувствительность связанной фракции серотонина в мозгу к резерпину значительно более высокая, чем связанных фракций в других тканях, так как при внутривенном введении больших доз резерпина (5 мг/кг веса тела) кроликам снижение концентрации серотонина в мозгу до 50% можно устано-

вить через час, в то время как для подобного снижения концентрации серотонина в кишечнике или в тромбоцитах требуется несколько часов. Освобождение серотонина под влиянием резерпина подтверждено также наблюдениями на собаках, у которых выделение 5-оксиндолуксусной кислоты с мочой сильно увеличивается на протяжении 8 часов после введения резерпина (Shore, Silvers, Brodie, 1955).

При продолжительном повторном подкожном введении кроликам резерпина в дозе 0,1—0,2 мг/кг веса тела в день уже через 4 часа после первой инъекции наблюдается успокоение животных, у которых одновременно обнаруживается миоз и птоз. На 5-й день применения резерпина поведенческие эффекты начинали уменьшаться, и в течение 2-й недели леченые кролики уже почти не отличались от контрольных. При этом содержание серотонина, норадреналина и допамина в мозгу животных, подвергавшихся лечению, быстро снижалось после введения резерпина и оставалось низким в течение всего времени дачи резерпина. То же наблюдалось в отношении норадреналина в сердечной мышце. В надпочечниках также отмечалось быстрое снижение концентрации адреналина, хотя уже в конце опыта появилась тенденция к его восстановлению (Häggendal, Lindquist, 1963).

Особенно подробно изучено освобождение серотонина из тромбоцитов. Было установлено, что различные алкалоиды Rauvolfia (резерпин, дезерпидин, резциннамин и раунесцин) в концентрации 1—2 мкг на 1 мл освобождают около 40% всего количества серотонина, которое находится в связанном состоянии внутри тромбоцитов (Carlsson, Shore, Brodie, 1957). Интересно отметить, что это действие in vitro не распространяется на другие фармакологические агенты, о которых хорошо известно, что они обладают способностью освобождать in vitro серотонин из других клеток (например, из тучных клеток крыс или мышей, такой препарат, как 48/80), и только хлорпромазин (аминазин) в больших концентрациях (20 мкг/мл) способен освободить из тромбоцитов in vitro около 5% содержащегося в них серотонина в течение 4 часов.

Среди фармакологических агентов, способных освобождать серотонин из других клеток, нужно отметить многие вещества, вызывающие дегрануляцию тучных клеток

и поэтому освобождающие также гистамин. К ним относятся: препарат 48/80 (смесь полимеров, полученных при конденсации пара-метокси-N-метилфенилэтиламина с формальдегидом), пропамидин (4,4-диаминофеноксипропан) и морфин (Bhattacharya, Lewis, 1956). Значение этих веществ возросло после того, как стало известно, что серотонин содержится в тучных клетках не только мышей и крыс, но и человека (Enerbäck, 1963). Однако, несмотря на то что эти вещества освобождают различные активные агенты, содержащиеся внутри мастоцитов, интересно отметить, что их влияние не распространяется на все агенты в одинаковой мере. Так, например, при перфузии задних конечностей крыс морфин освобождает больше серотонина, чем гистамина, в то время как препарат 48/80, наоборот, действует более активно в отношении гистамина, чем серотонина. При перфузии тканей других животных (кошек, собак, кроликов) препарат 48/80 не вызывает освобождения серотонина.

При сравнении действия резерпина и препарата 48/80 необходимо обратить внимание на тот факт, что, в то время как препарат 48/80 вызывает разрыв мастоцитов с освобождением содержимого из всех их зернистых включений, резерпин вызывает освобождение серотонина без всякого морфологического изменения этих клеток (Bhattacharya, Lewis, 1956).

Одновременно другие авторы смогли установить путем применения антагонистов серотонина, что отек, который образуется после введения декстрана, овомуконда или тестикулярных экстрактов в заднюю конечность крысы, также обусловлен освобождением серотонина из ткани в месте введения. Значительно меньшую роль играет здесь освобождение гистамина. Относительное значение каждого из этих биогенных аминов можно выразить, как 24 : 1 (Rowley, Benditt, 1956). В коже морских свинок также обнаружено освобождение серотонина под действием препарата 48/80, хотя у этих животных удельное значение гистамина выше, чем серотонина (Sparrow, Wilhelm, 1957).

Относительно механизма освобождения серотонина из неповрежденных клеток, как это наблюдается, например, при применении резерпина, еще мало известно. Установлено только, что в этом случае нельзя предполагать развитие какой-либо взаимоконкуренции между

обоими веществами за место их фиксации в соответствующих клетках, так как одна молекула резерпина способна освободить сотни молекул серотонина. Кроме того, действие резерпина in vitro зависит от температуры среды таким образом, что при температуре 0° оно практически исчезает, при температуре 25° в течение 4 часов освобождается 20% всего серотонина, связанного в клетках, а при температуре 37° освобождается до 50% серотонина.

Этот факт указывает на возможное участие в процессе освобождения серотонина резерпином какой-то еще не известной энзиматической системы. Таким образом, возможно было бы также объяснить тот факт, что падение концентрации серотонина вследствие его освобождения из клеток центральной нервной системы под влиянием резерпина может продолжаться еще в течение нескольких дней после того, как прекратилось применение этого вещества (Hess, Shore, Brodie, 1956). На основании многочисленных исследований процессов фиксации и освобождения серотонина из клеток нервной системы и тромбоцитов авторы приходят к заключению, что под действием резерпина, по-видимому, блокируется определенный механизм, обеспечивающий транспорт серотонина через клеточные мембраны внутрь клетки (Shore, 1962). Кроме того, резерпин блокирует фиксацию допамина и норадреналина в хромаффинных клетках мозговой части надпочечников (Bertler, Hillarp, Rosengren, 1961). Данный эффект резерпина также подавляется параллельно с понижением температуры (Kirshner, 1962).

Недавно было сообщено о результатах изучения еще одной новой группы веществ, оказывающих сходное с резерпином влияние на содержание серотонина и норадреналина в мозгу животных. Речь идет о производных бензохинолизина (Pletscher, Besendorf, Gey, 1959). 2—3 мг препарата этой группы на 1 кг веса мышей снижают на 50% содержание серотонина в мозгу животных в течение часа, после чего исходная концентрация серотонина восстанавливается спустя 6 часов. Одновременно значительно уменьшается и содержание норадреналина в мозгу. Самый активный из этих производных бензохинолизина (тетрабеназин) в дозе 1—5 мг/кг веса тела оказывает заметный седативный эффект и удлиняет

этаноловый сон до 110 минут вместо одной минуты, как это наблюдается от той же самой дозы этилового спирта у контрольных животных. При применении больших доз тетрабеназина (50 мг/кг веса тела) содержание серотонина в мозгу снижается до 50% в течение 6 часов, после чего начинает восстанавливаться до нормальной концентрации, в то время как содержание норадреналина продолжает снижаться еще в течение двух часов (до 8 часов), достигая 10% величины от исходной концентрации (Quinn, Shore, Brodie, 1959). Необходимо отметить, что эти препараты способны также освобождать серотонин из тромбоцитов in vitro.

Хлорпромазин (аминазин) — препарат из группы фенотиазинов, обладающий сходным действием на тромбоциты, является одновременно антагонистом серотонина, поэтому о нем речь пойдет дальше.

АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНА

В отличие от освободителей антагонисты подавляют активность серотонина не путем оказания противоположного действия, а предупреждением развития эффекта серотонина, конкурируя с ним при его фиксации на соответствующих эффекторных рецепторах. Настоящая возможность создать антагонисты серотонина могла возникнуть только после того, как была открыта его химическая структура и изучены различные его рецепторы в организме. Однако еще задолго до этого было известно действие некоторых естественных антагонистов, особенно производных из алкалоидов спорыньи, которые по существу показали путь к изучению действия серотонина на функции нервной системы.

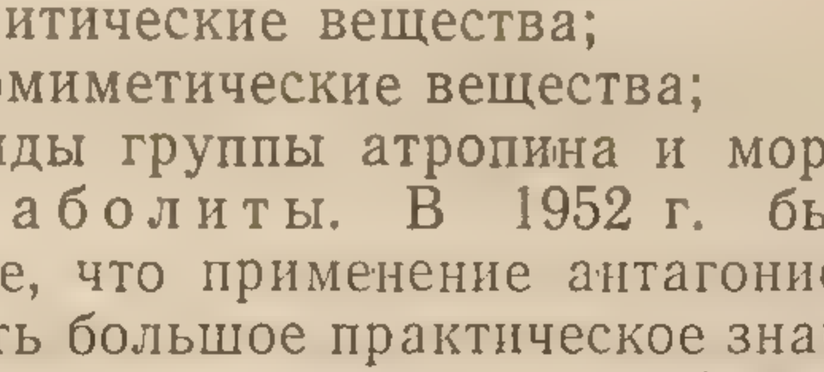
Действие антагонистов было, как правило, изучено путем установления степени подавления активности серотонина на определенные тест-объекты, органы или ткани, преимущественно изолированные от организма в целом, т. е. на определенные рецепторы. Когда речь шла об изучении действия антагонистов на центральную нервную систему, так как экзогенный серотонин не вызывает типичных для эндогенного серотонина реакций со стороны функций нервных центров, изучалось, как правило, действие больших доз 5-окситриптофана — предшествен-

ника серотонина, который, как хорошо известно, легко диффундирует через гемато-энцефалический барьер и быстро декарбоксилируется в головном мозгу, образуя серотонин, или одновременного введения ингибиторов МАО, которые, предупреждая инактивацию серотонина, обусловливают, как уже было сказано, нарастание концентрации эндогенного серотонина. В отличие от антагонистов действие освободителей серотонина было изучено главным образом путем определения степени снижения концентрации серотонина в органах и одновременного увеличения выделения мочой продуктов окислительного дезаминирования серотонина.

Антагонисты серотонина можно разделить на следующие основные группы:

1) антиметаболиты, конкурирующие с субстратами действия серотонина в результате их химического сходства;
2) производные алкалоидов спорыньи;
3) производные индола;
4) антигистаминовые вещества;
5) адренолитические вещества;
6) симпатомиметические вещества;
7) алкалоиды группы атропина и морфин.

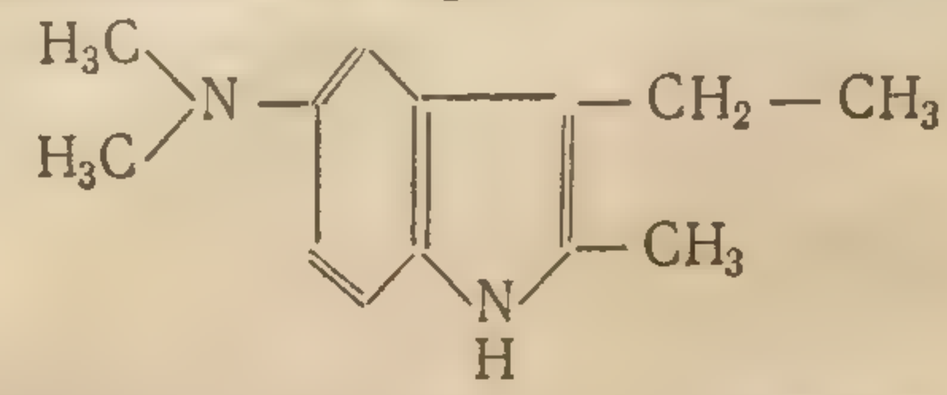
Антиметаболиты. В 1952 г. было высказано предположение, что применение антагонистов серотонина может иметь большое практическое значение для клиники и одновременно позволит подробно изучить физиологическую роль тогда совсем нового вещества серотонина (Wolley, Shaw, 1952). Вскоре после этого был направленно синтезирован ряд производных серотонина. Однако в результате того, что активность этих антагонистов по отношению к серотонину изучалась in vitro на изолированных органах, как правило, полученные препараты оказывались потом неактивными in vivo. Среди этих антиметаболитов серотонина следует указать:



2-метил-3-этил-5-аминоиндол

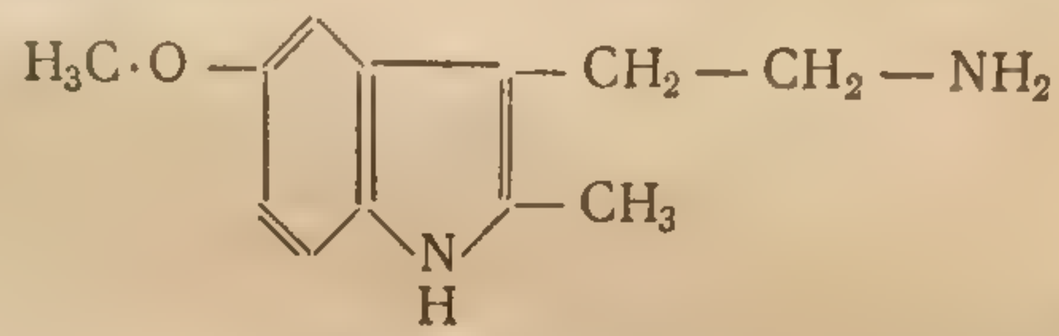
а) 2-метил-3-этил-5-аминоиндол активен, как антагонист серотонина в отношении его действия на изоли-

рованные артерии. Его активность как гипотонического средства при применении внутрь на собаках оказалась очень незначительной (Page, McCubbin, 1953).



Медмаин (2-метил-3-этил-5-диметиламиноиндол)

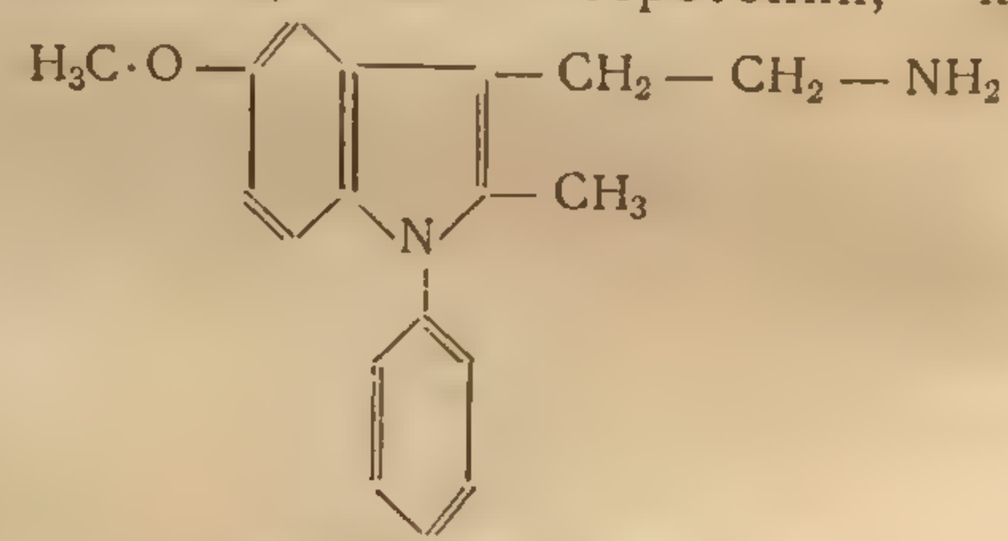
б) Медмаин (2-метил-3-этил-5-диметиламиноиндол) очень активен in vitro против сосудосуживающего действия серотонина на артерии, но неактивен in vivo (Shaw, Wolley, 1954).



2,5-диметилсеротонин

в) 2,5-диметилсеротонин — растворимое вещество, которое обладает очень высокой активностью не только in vitro, так как является антагонистом в отношении действия серотонина на кровяное давление животных, однако этот препарат очень активен при его введении внутривенно и значительно менее эффективен при его применении per os.

г) В связи с этим был создан новый препарат этой группы — 1-бензил-2,5-диметилсеротонин, хорошо дей-



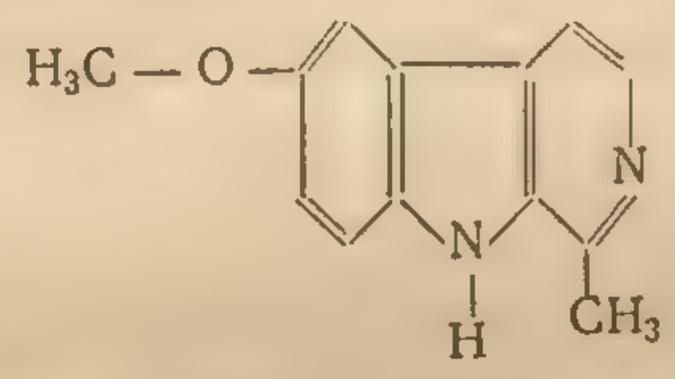
1-бензил-2,5-диметилсеротонин

ствующий как парентерально, так и при применении per os (Shaw, Wolley, 1956).

Интересно отметить, что определение на изолированной матке крыс так называемого «индекса торможения»

активности серотонина («антисеротонин индекс») показало, что активные препараты этой группы (диметилсеротонин и 1-бензил-2,5-диметилсеротонин) обладают невысоким индексом (300 и 30 соответственно), в то время как менее активный 2-метилсеротонин обладает значительно более высоким (1000). Из всех испытанных препаратов этой группы 2,5-диметилсеротонин в дозе 1 мг на 1 кг веса тела внутривенно защищает против действия 0,5—1,0 мг серотонина на кровяное давление. Та же доза 1-бензил-2,5-диметилсеротонина при его применении внутрь обеспечивает ту же степень защиты против действия серотонина.

д) К этой группе можно отнести новый очень сильный антагонист серотонина 10-метоксигармалан-алкалоид, полученный при циклодегидрогенизации производного серотонина мелатонина. Этот препарат обладает



10-метоксигармалан

структурой, близкой к структуре гармина и гармалина, но значительно более активен, чем они, и почти не уступает в антисеротонинной активности даже диэтиламиду лизергиновой кислоты. Однако этот препарат также обладает побочным действием — психомиметическими свойствами (McIsaac, Khairallah, Page, 1961).

Были также испытаны различные бензиловые аналоги буфтотенина (BAB) и серотонина (BAS). В опытах на изолированных легких морской свинки они оказали лишь слабое антагонистическое действие в отношении серотонина (Stormorken, 1959).

Производные алкалоидов спорыньи. Действие алкалоидов спорыньи на кровяное давление было известно еще до открытия серотонина. Изучение их действия как антагонистов 5-окситриптамина началось более 10 лет назад, когда Fingl и Gaddum (1953) доказали, что дигидроэрготамин блокирует действие серотонина in vitro. Вскоре после этого другие авторы

приступили к изучению антагонистического действия различных производных эрготамина и иохимбина, исходя из предполагаемого структурного сходства между ними и серотонином (Wolley, Shaw, 1954). Особое внимание было уделено изучению действия одного производного эрготамина-диэтиламида лизергиновой кислоты, о котором уже давно было известно, что он обладает галлюциногенными свойствами (Stoll, 1947). При изучении действия различных производных эрготамина было доказано, что диэтиламид лизергиновой кислоты является самым активным антагонистом серотонина (Gaddum, Hameed, 1954). Тогда было также доказано, что диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD) способен блокировать депрессивное действие серотонина на центральную нервную систему крыс (Shore, Silver, Brodie, 1955).

При изыскании еще более активных антагонистов серотонина было синтезировано 2-бром-производное диэтиламида лизергиновой кислоты (BOL 148). Этот препарат оказался наиболее активным антагонистом серотонина (Sollero, Page, Salmoiraghi, 1956): 10 мкг BOL блокируют действие 5 мкг серотонина на двенадцатиперстную кишку кролика. Еще более активным оказывается BOL при его испытании на матке крысы или подвздошной кишке морской свинки.

Эти наблюдения подтвердили предположение Gaddum и Picarelli (1957) о существовании двух разных видов рецепторов серотонина в организме: а) «нервный рецептор», который был назван «М-рецептор» потому, что он блокируется морфином (а также атропином, кокаином и метафоном); б) «рецептор гладких мышц», который был назван «Д-рецептор» потому, что он блокируется дибензилином (феноксибензамин, симпатолитическое средство). Эти рецепторы являются также главными субстратами, на которые действует LSD и дигидроэрготамин.

В соответствии с наблюдениями указанных авторов диэтиламид лизергиновой кислоты вызывает активное специфическое торможение действия серотонина на матку крысы и сосудов уха кроликов и в то же время очень слабо препятствует действию серотонина на подвздошную кишку морской свинки, на которую так хорошо действует BOL.

Кроме LSD и BOL, широкое распространение в клинике получил другой препарат этой группы — бутанолламид диметиллизергиновой кислоты (UNL 491, или метизергид), оказывающий специфическое действие при лечении приступов мигрени, по-видимому, благодаря его способности обусловливать исчезновение спазмов сосудов (Dalessio, Chapman a. oth., 1961). При этом необходимо учитывать, что Sicuteri еще раньше показал, что в течение приступа мигрени значительно увеличивается образование эндогенного серотонина таким образом, что в отдельных случаях можно установить выделение с мочой до 8,6 и даже 25,5 мг 5-оксииндолуксусной кислоты (Sicuteri, 1959, 1961). Так как сам механизм возникновения приступа мигрени еще не был установлен, применение именно этих веществ, обладающих способностью подавлять действие серотонина, позволило подойти к решению такого важного вопроса, как роль этого фактора в генезе данного синдрома и лечение его явления. Более подробное изучение действия метизергида позволило установить, что в генезе приступа мигрени большую роль играет лабильность вазомоторных центров, которая ведет к кризам сужения и расширения сосудов, характерным для этого синдрома. По данным Dalessio (1962), при мигрени серотонин действует как центральный, парасимпатический гормон, а метизергид, обладающий сильно выраженным антисеротонинным действием, оказывает вроде модулирующее влияние на вазомоторные центры, восстанавливая их нормальный тонус. Однако эффективность этого препарата как лечебного средства против мигрени отрицается в последнее время авторами, которые вместе с тем все-таки признают, что метизергид обладает хорошими профилактическими свойствами и предупреждает возникновение всех форм головной боли мигреноидного типа (Friedman, Elkind, 1963).

Исходя из наблюдений, что внутрикожная или внутрисуставная инъекция серотонина в дозах 0,01—0,1 мг вызывает у больных ревматоидным артритом, красной волчанкой и другими коллагенозами более сильную реакцию, чем у взрослых, некоторые авторы стали применять в последнее время препараты UML 491 и BOL для лечения этих заболеваний, в результате чего при улучшении состояния больных одновременно отмечалось

снижение или значительное уменьшение реакции на введение серотонина (Scherbel, Harrison, 1959).

Подобный метод лечения больных различными формами ревматизма, спондилартрозами и периартритами (Meriel et al., 1960) базируется на ранее установленном факте, что в воспалительных экссудатах значительно повышается концентрация серотонина — вещества, обладающего способностью увеличивать проницаемость капилляров в 100 раз больше, чем гистамин (Spector, Willoughby, 1959, 1963). Поэтому препараты указанной группы стали также применяться для лечения ряда патологических явлений, которые рассматриваются как проявления аллергического воспаления (дерматозы, эритемы, астма) с определенными результатами (R. Pautrizel, H. De Loture, A. W. Pautrizel, 1961).

Особенно нужно подчеркнуть способность препаратов лизергиновой кислоты (LSD и BOL) подавлять стимулирующее действие серотонина на центральную нервную систему. Так, у мышей можно введением LSD предупреждать появление возбуждения с последующим периодом депрессии, которое наблюдается после введения серотонина внутрь желудочков головного мозга (Haley, 1957). Применением LSD можно предупредить развитие каталепсии и состояние депрессии у крыс, кошек и собак, которое всегда наблюдается после введения больших доз серотонина (Gaddum, Vogt, 1956; Brown, 1957).

Кроме того, LSD является также сильным антагонистом серотонина, когда действие этого индоламина изучается на различных экспериментальных моделях, как бронхоспазм морских свинок и кошек (Herxheimer, 1956) или развитие отеков на конечностях крыс при введении различных раздражителей и особенно серотонина (Doepfner, Cerletti, 1958; Mörsdorf, Bode, нина (Doepfner, Cerletti, 1958; Mörsdorf, Bode, 1959).

Следует отметить, что иногда между LSD и BOL наблюдаются антагонистические отношения. Например, в то время как серотонин и LSD оказывают стимулирующее влияние на ритмические движения червя, печеночную двуустку (Fasciola hepatica), BOL и другие аналоги, как иохимбин, гормин и допамин, не только подавляют эти движения, но даже антагонизируют стимулирующее действие серотонина и LSD (Mansour, 1957).

Применение препаратов лизергиновой кислоты может способствовать разъяснению биохимических механизмов некоторых явлений, связанных с активностью серотонина в организме, и оказывать положительное влияние при лечении ряда заболеваний. Однако их систематическое употребление также связано с появлением серьезных осложнений, психических реакций и привыкания, что заставляет очень осторожно относиться к их применению в клинике (Cohen, Ditman, 1962).

Производные индола. К производным индола можно отнести многие антагонисты серотонина, как группу гармина [3-(аминометил)индол] и группу триптамина [β-(аминоэтил)индол], так и гармин с гармалином (алкалоиды растения Peganum harmale). Из всех этих соединений наиболее изучены медмаин (2-метил-3-этил, 5-диметиламиноиндол), BAS (1-бензил,2-метил-5-метокситриптамин) и алкалоиды группы гармина.

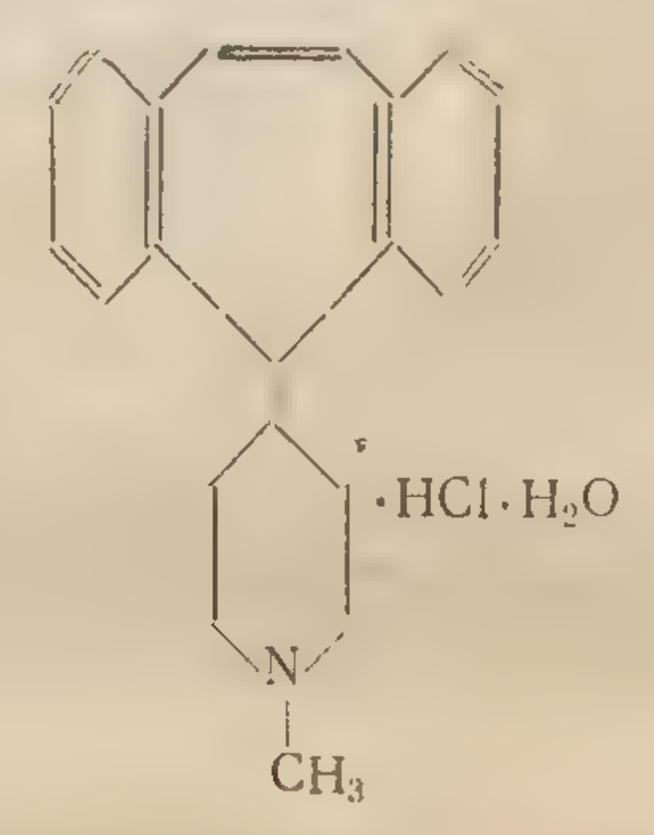
Медмаин является антагонистом серотонина, хотя в больших концентрациях оказывает стимулирующее влияние на изолированную матку крыс (Shaw, Walley, 1954), in vivo требуется применять очень большие дозы этого препарата для подавления действия серотонина на сердечно-сосудистую систему.

Препарат группы триптамина BAS способен подавлять повышение кровяного давления, вызванного серотонином, хотя в этом отношении он менее эффективен, чем LSD (Stone, Wenger, Ludden, Stavorski, Ross, 1961). Препараты триптамина не могли найти применение в клинике из-за побочных явлений, которые они вызывают (Rudy, Costa, Rinaldi и Himwich, 1958).

Препараты группы гармина (гармин, гарман, гармалин и др.) изучались главным образом под углом зрения их антагонистического действия против серотонина на изолированные органы крыс (Erspamer, 1953). Однако in vivo они не оказывают антагонистического действия в отношении влияния серотонина на диурез крыс. Терапевтического применения они не получили, кроме как для лечения последствий энцефалита (паркинсонизм).

Антигистаминовые вещества. В этой группе находятся различные очень активные антагонисты серотонина, получившие в последнее время большое клиническое распространение. Среди них самыми главными

являются ципрогептадин и хлорпромазин (аминазин). Ципрогептадин — антагонист серотонина и гистамина, имеет следующую формулу:



Он является, таким образом, 1-метил-4,5-дибензо (а, е) циклогептатриенилидин-пиперидином (солянокислый моногидрат).

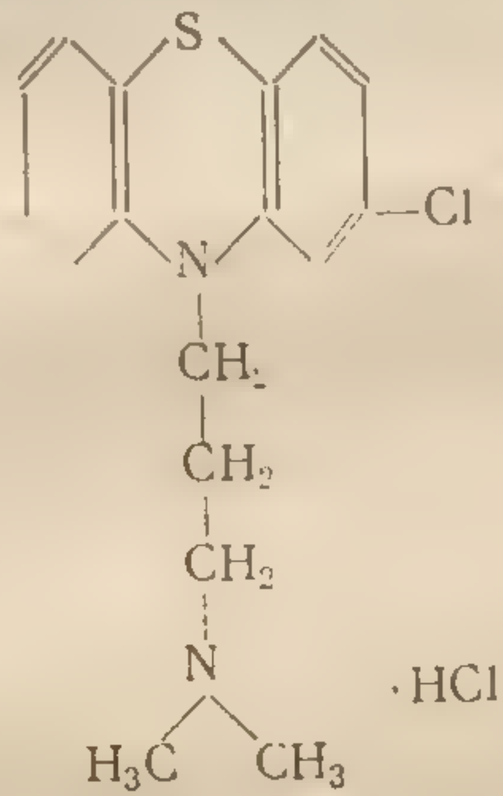
Своей структурой это вещество напоминает в некотором отношении фенотиазиновый тип антигистаминов. Кроме того, оно имеет некоторое сходство с диэтиламидом лизергиновой кислоты и другими дериватами спорыньи, которые имеют N-замещенное гетероциклическое кольцо.

В опытах на животных было найдено, что ципрогептадин является сильным антагонистом по отношению к различным эффектам гистамина: вазопрессорному, бронхоконстрикторному и спазмогенетическому. Он оказывает защитное действие против пассивной и активной анафилаксии и блокирует желудочную секрецию, вызванную гистамином (Bodi, Siegler et al., 1961). Кроме того, ципрогептадин предупреждает снижение артериального давления у собак, вызываемое гистамином, устраняет симптомы интоксикации, вызванной аэрозолем гистамина у морских свинок.

Ципрогептадин обладает также сильными антисеротониновыми свойствами. Он оказывается антагонистом в отношении сосудистого эффекта серотонина на собаках, сократительного—на изолированной крысиной матке и бронхоконстрикторного — на морских свинках и предупреждает возникновение отека, развившегося в результате инъекции серотонина в заднюю конечность крыс.

Антисеротониннное действие ципрогептадина сопоставимо с активностью LSD, а противогистаминное — с эффектами хлортриметона (хлорфениламина), способного в дозе 0,1 мг/кг веса тела защищать 100% морских свинок против смертельной дозы гистамина (Stone, Wenger и др., 1961).

Аминазин (хлорпромазин, ларгактил) по химической структуре представляет собой 3′-диметиламинопропил-N-3-хлорфенотиазин хлоргидрат:



и является антагонистом серотонина в отношении многих его эффектов. В зависимости от дозы аминазин ослабляет или полностью предупреждает спастическое действие серотонина на матку и толстую кишку крысы, на третье веко кошки (Gyermek, Lazar и Csak, 1956; Benditt, Rowley, 1956; Mariani, Viallani, 1959), обнаруживает антисеротонинный эффект в отношении кровяного давления и в отношении контрактильного действия серотонина на олигодендроциты зрительного бугра котят и щенков (Nakazawa, Tsuneyki, 1960). Аминазин антагонизирует местные сосудистые повреждения (образование отека), вызываемые местным введением серотонина или гистамина (Benditt, Rowley, 1956).

Аминазин противодействует влиянию серотонина и его предшественника 5-ОТП на нервную систему. Он подавляет клонические судороги в ответ на 5-ОТП, введенный животным через 22 часа после ипрониазида (Tedeschi, R. E. Tedeschi, E. J. Fellows, 1961). В противоположность серотонину аминазин угнетает электрическую активность ганглиев моллюсков (Х. С. Коштоянц, 1961). Предварительное введение аминазина (30 мг/кг) препят-

ствует возбуждающему действию на нервную систему кроликов в последующем введенного серотонина. Кролики не выходили из состояния «успокоения», вызванного аминазином, после введения им серотонина (Costa, Rinaldi, 1958). Аминазин (25 мг/кг) не влияет на общее содержание серотонина в мозгу крысы, но увеличивает процентное отношение свободного серотонина (содержащегося в свободной от частиц цитоплазме) к связанному (содержащемуся в клеточных частицах) (Schanberg, Giarman, 1962). Pletscher и Gey установили, что аминазин не оказывает влияния на содержание эндогенного серотонина, допамина (3-окситирамина) и норадреналина у интактных животных. Однако он противодействует освобождению серотонина, допамина (3-окситирамина) и норадреналина под действием резерпина, увеличению серотонина и норадреналина после обработки ингибиторами МАО, увеличению серотонина после введения 5-ОТП.

Так как аминазин не угнетает ни моноаминоксидазу, ни декарбоксилазу ароматических аминокислот, не нарушает проникновение ингибиторов МАО в мозг, возникло предположение, что препарат снижает проницаемость тканевых структур (органелл), в которых накапливаются моноамины (Pletscher, Gey, 1960; Gey, Pletscher, 1961, 1962).

На основании аналогичных результатов, полученных при изучении влияния аминазина на обмен серотонина и катехоламинов в головном мозгу крыс, Ehringer, Hornykiewicz и Lechner (1960) высказали гипотезу, что аминазин облегчает диффузию накапливающихся под влиянием ингибиторов МАО (ипрониазида) моноаминов путем повышения проницаемости клеточных мембран.

Morpurgo (1962) связывает препятствующее действие аминазина накоплению серотонина и норадреналина в мозгу крыс при обработке ингибиторами МАО (транилципромин, ипрониазид) с его способностью вызывать гипотермию, так как он не наблюдал этого эффекта аминазина, если температура животных поддерживалась на уровне 36°. Действием, подобным аминазиновому, обладали только такие производные фенотиазина, которые вызывали гипотермию. К тому же, по данным Morpurgo, аминазин в дозе 10 мг/кг внутривенно не оказывает влияния на накопление серотонина и норадре-

налина в стволе мозга кроликов под действием ингибиторов МАО и не вызывает гипотермии.

Не только в центральной нервной системе, но и в других органах аминазин воздействует, по-видимому, на структурные образования, накапливающие серотонин. Он препятствует фиксации меченого серотонина в тканях легких самок морских свинок (Mariani, Vertua, 1960).

Аминазин и структурно связанные с ним вещества (имипрамин, хлорпротиксен, амитриптилин) ведут к перемещению эндогенного серотонина из тромбоцитов в плазму. Механизм снижения содержания серотонина в тромбоцитах у аминазина, вероятно, отличен от такового у резерпина. Резерпин снижает серотонин в тромбоцитах на 50% в опытах in vitro. Аминазин, добавленный к тромбоцитам после резерпина, вызывает дальнейшее снижение серотонина в тромбоцитах, количество которого становится на 76% ниже, чем в контроле. Причинами снижения серотонина в тромбоцитах под действием аминазина могут быть увеличение проницаемости мембраны тромбоцитов или нарушение их свойства адсорбировать серотонин (Bartholini, Pletscher, Gey, 1961). Подкожное введение аминазина увеличивает выделение катехоламинов с мочой у крыс (Masse, Chollot, 1962).

Таким образом, аминазин не только является антагонистом серотонина в отношении его фармакологических эффектов, но и воздействует на фиксацию и освобождение серотонина тканевыми структурами, хотя механизм этого воздействия еще не совсем ясен.

Адренолитические вещества. Эта группа состоит из различных препаратов, таких, как дибенамин, дибензилин, присколин, гидергин, йохимбин и др.

Дибенамин — N,N-дибензил-β-хлорэтиленамин, один из наиболее активных адренолитических веществ, блокирует не только все действия адреналина, норадреналина и симпатическую иннервацию сосудов и также, хотя в меньшей степени, сердца, но и действие гистамина и серотонина. Эти влияния дибенамина характеризуются их малой обратимостью и, следовательно, продолжительностью эффекта. Однако в настоящее время ввиду побочных явлений, которые наблюдаются при применении дибенамина он не употребляется и не производится (Beckmann, 1958). То же можно сказать относительно гидергина — смеси трех гидрированных алкалоидов

спорыньи (дигидроэргокорнин, дигидроэргокристин и дигидроэргокриптин).

Дибензилин (феноксибензамин) обладает более сильными адренолитическими свойствами, чем дибенамин, однако его антагонистические способности в отношении серотонина являются очень слабыми и только проявляются в отношении D-рецепторов мышц (Gyermek, 1961).

Присколин (толазолин) не обладает антисеротонинными свойствами, несмотря на его высокую антагонистическую активность в отношении адреналина и норадреналина.

Симпатикомиметические вещества. Эти вещества близки по своей химической структуре и биологическим свойствам адреналину и норадреналину и обладают в отдельных случаях антагонистическими свойствами против серотонина, как in vitro, так и in vivo (Jaques, Bein, Meier, 1956). Среди этих катехоламинов самым активным является изопропил-норадреналин (изопротеренол), который при испытании его антагонистического действия на эффект серотонина в отношении изолированного кишечника крыс и морских свинок оказывается примерно в 200 раз активнее, чем LSD. Интересно отметить, что другие катехоламины (фенамин, эфедрин) не обладают антисеротонинными свойствами.

Алкалоиды группы атропина и морфин. Атропин может блокировать действие серотонина примерно в такой же мере, как блокирует действие ацетилхолина на изолированный тонкий кишечник морской свинки (Rapport и Koelle, 1952; Robertson, 1953). Однако, если тот же самый антагонизм изучать на тонком кишечнике кролика, атропин воздействует слабее на активность серотонина (Robertson, 1953), в то время как на изолированной матке крысы он проявляет очень выраженное антагонистическое влияние на действие серотонина (Gaddum, Hameed, Hathway и Stephens, 1953). На бронхоконстрикторный эффект серотонина атропин оказывает более слабое или более сильное тормозящее действие в зависимости от вида животного, хотя во всех случаях он менее эффективен, чем LSD (Herxheimer, 1955).

Подобно атропину, морфин проявляет антагонистическое влияние на действие серотонина в зависимости от

органа и вида животного, на которых изучается этот антагонизм. Так, например, морфин оказывается очень активным антагонистом против действия серотонина на изолированную кишку морской свинки или на мочевой пузырь собаки (Gaddum, 1957; Gyermek, 1961). В то же время он очень слабо действует или совсем не активен при изучении его влияния на спазмогенетический эффект серотонина на матку крысы или сосуды уха кролика (Gaddum, 1957; Medakovic, 1958).

Морфин и атропин, по-видимому, блокируют действие серотонина на М-рецепторы. Антагонизм этих алкалоидов против эффекта серотонина на центральную нервную систему соответствует их действию на нервные рецепторы (Gyermek, 1961).

Кроме указанных фармакологических агентов, обладающих способностью подавлять действие серотонина на различные ткани и органы, существуют еще и многие другие, обладающие теми же способностями, хотя механизм их антагонистического действия значительно меньше понятен. Так, например, салициловокислый натрий в дозе 600 мг на 1 кг веса крысы, введенный подкожно за 3—4 часа до инъекции 2,5 мкг серотонина, полностью предупреждает развитие отеков в соответствующей конечности животного (Kelemen, 1957). Экстракты из яичного желтка, из масла земляных орехов, а также лецитин, полученный из семян сои, содержат N-(2-гидроксиэтил) палмитамид, который обладает антивоспалительными свойствами и одновременно оказывает выраженное антагонистическое влияние на действие серотонина (0,5 мг/кг) (Ganley и Robinson, 1959).

При дальнейшем изучении этого вопроса оказалось, что некоторые жирные кислоты, как масляная, капроновая, пальмитиновая и лауриновая, также обладают антисеротонинными свойствами.

PASTEUR

ЗНАЧЕНИЕ
В ИНФЕКЦИ
ПАТОЛОГИ

РАЗДЕЛ II

ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

ВЛИЯНИЕ Н
И ИНТОКСИ
И МЕТАБОЛИ
В ОРГАНИЗМ

Изменение сод
играет большую роль
ческих состояний орга
лучевой болезни, злока
ста, аллергических заб
ного происхождения, н
ний, болезней крови и т
грает не последнюю
ных инфекционных заб

Нарастающая инто
левании обусловлена
зяемых самими бакте
шей мере определяется
генных веществ (
и т. д.), освобождающ
ней, образующихся
влиянием внедривши

На различных эк
лею, что введение в
сина или контакт
ми, содержащими се
дённого биогенного а
(1956) показали, что
Welchii приводят к с
рованных тромболит
Указывал на освобо
при контакте с бакте
серотонина из тромб

ГЛАВА I

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И ИНТОКСИКАЦИИ НА СОДЕРЖАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ СЕРОТОНИНА В ОРГАНИЗМЕ

Изменение содержания и метаболизма серотонина играет большую роль в патогенезе различных патологических состояний организма, а именно в патогенезе лучевой болезни, злокачественного пролиферативного роста, аллергических заболеваний, мигрени, шока различного происхождения, нервных и психических заболеваний, болезней крови и т. д. По-видимому, серотонин также играет не последнюю роль и в патогенезе бактериальных инфекционных заболеваний.

Нарастающая интоксикация при инфекционном заболевании обусловлена не только действием ядов, выделяемых самими бактериальными агентами, но и в большей мере определяется действием ряда активных эндогенных веществ (гистамин, серотонин, брадикинин и т. д.), освобождающихся из поврежденных клеток тканей, образующихся в плазме больного организма под влиянием внедрившихся бактерий.

На различных экспериментальных моделях установлено, что введение в организм бактериального эндотоксина или контакт бактериальных ядов с клетками, содержащими серотонин, вызывает освобождение данного биогенного амина. Так, Habermann и Springer, (1958) показали, что яды α- и ζ-гемолизин из Clostridium Welchii приводят к освобождению серотонина из изолированных тромбоцитов кролика. Davis (1959) также указывал на освобождение серотонина из тромбоцитов при контакте с бактериальным эндотоксином. Выделение серотонина из тромбоцитов in vitro происходило при до-

бавлении очищенного капсулярного полисахарида пневмококка III типа к тромбоцитам кролика, суспендированным в гепаринизированной плазме, которая содержала антитела к данному антигену (Humphrey, Jaques, 1955). Введение сублетальных доз эндотоксина Escherichia coli удлиняло сосудосуживающий ответ на адреналин и норадреналин в мезоаппендиксе крысы и в изолированном ухе кролика (Zweifach, Nagler, Thomas, 1956), что могло быть связано с освобождением серотонина.

Boquet и Izard (1950) установили, что введение эндотоксина Eberthella typhosa кролику стимулирует освобождение адреналина и каких-то адреналиноподобных веществ, вызывающих спазм периферических кровеносных сосудов. По данным Armin и Grant (1957), введение убитой нагреванием суспензии Escherichia coli кролику вызывает лихорадочную реакцию, сопровождающуюся двумя фазами (ранняя и замедленная) спазма сосудов денервированного уха. Обе фазы, по предположению авторов, обусловлены выделением субстанции в циркулирующую кровь. Субстанция, действующая в раннюю стадию, напоминает действие 10—20 мкг/л серотонина, субстанция, действующая в замедленную фазу, напоминает эффект адреналина и серотонина (0,5—1 мкг/л).

Предварительная обработка антагонистами серотонина и гистамина снижала или предупреждала острую гипотензивную реакцию кошки на внутривенное введение 5 мг на 1 кг веса тела эндотоксина на Escherichia coli; это, по мнению автора, указывает на то, что серотонин и гистамин освобождаются и принимают участие в ранней стадии эндотоксиновой реакции у кошки (Gilbert, 1959).

В своих исследованиях Rothschild и Rocha e Silva (1954) пришли к выводу, что бактериальные полисахариды из Salmonella typhi и paratyphi и Bacillus anthracis могут активировать in vitro гистаминосвобождающий фактор нормальной крысиной плазмы, которая после этого приобретает способность освобождать гистамин из ileum морской свинки. По мнению же Greisman (1960), при контакте свежей гепаринизированной плазмы крыс с липополисахаридом из Escherichia coli происходит освобождение гистаминоподобных веществ, вызывающих сокращение кишки морской свинки.

В 1958 г. японские ученые Shimamoto, Yamazaki, Sagawa и др., используя метод бумажной хроматогра-

фии, наблюдали появление серотонина в плазме кролика после внутривенного введения 1—5 мг эндотоксина из Shigella flexneri.

Smith и Miles (1960) нашли серотонин в перитонеальной жидкости крыс после введения им летальных доз Pseudomonas pyocyanea, Corynebacterium ovis и α-токсина Staphylococcus aureus.

В опытах на собаках было обнаружено быстрое падение концентрации серотонина в крови после внутривенного введения летальных доз эндотоксина из Escherichia coli (Rosenberg и др., 1959). При эндотоксиновом шоке, вызванном введением очищенного эндотоксина из Streptococcus hemolyticus крысам, предварительно обработанным коклюшной вакциной, Роккава (1960) обнаружил отчетливое возрастание серотонина и гистамина в крови и изменение содержания этих биогенных аминов в легком и коже животных. Автор склонен считать, что серотонин и гистамин имеют отношение к механизму ответных реакций хозяина на введение бактериального токсина.

Тщательное изучение динамики изменения концентрации серотонина в крови животных при внутривенном введении эндотоксина было проведено Davis с сотрудниками. В опытах на собаках Davis, McQuarrie и Meeker (1959, 1960) было установлено, что через 30 секунд после введения эндотоксина происходит падение серотонина в сыворотке крови, достигая минимального уровня через 3—5 минут, и подъем до 35—45% контрольного уровня через 30 минут. При этом концентрация серотонина в сыворотке, полученной из крови бедренной артерии, была ниже, чем в сыворотке из крови воротной вены и легочной артерии в течение первой минуты после введения эндотоксина. Небольшой подъем уровня серотонина наблюдается в плазме через 30 секунд после введения эндотоксина. Аналогичные данные были получены в опытах на кроликах с различными дозами эндотоксина (Davis, Bailey, Hanson, 1961; Davis, Meeker, 1961).

В работах Davis и его сотрудников изучение динамики изменения концентрации серотонина в крови продолжалось сравнительно короткое время (1—2 часа). З. А. Попененковой было проведено экспериментальное изучение динамики изменения концентрации серотонина

в крови и в органах в более поздние сроки развития бактериальной интоксикации и инфекции.

При продолжительной интоксикации, длившейся 24 часа и более, вызванной внутривенным введением кроликам убитой нагреванием брюшнотифозной вакцины, наблюдалось фазное изменение содержания серотонина в крови и органах (З. А. Попененкова, 1961).

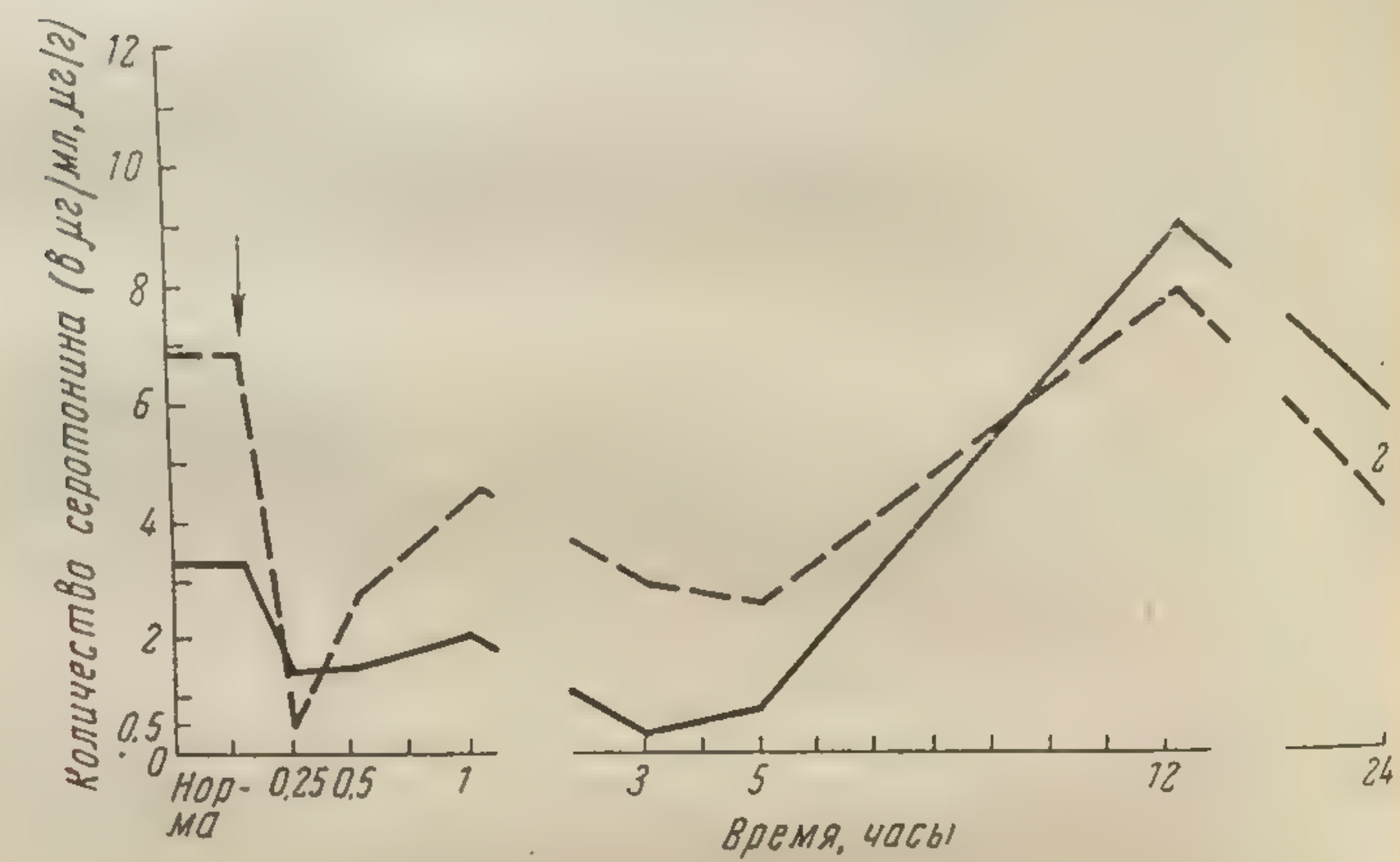


Рис. 1. Изменение количества серотонина в крови и в легких кроликов при брюшнотифозной интоксикации.

1 — кровь; *2* — легкие. Стрелка — введение брюшнотифозной вакцины.

Через 15 минут после введения брюшнотифозной вакцины происходило резкое падение количества серотонина в крови (рис. 1). Количество его уменьшалось в 2,3 раза и оставалось ниже исходного уровня на протяжении длительного времени. Через 3—5 часов после введения вакцины уровень серотонина снижался в 5—8 раз по сравнению с исходным. Через 12 часов после введения вакцины, когда состояние животных значительно ухудшалось, развивалась диарея, количество серотонина в крови резко возрастало, превосходя в среднем в 3 раза исходный показатель. Через 24 часа количество серотонина несколько снизилось, но все же уровень его в этот период был примерно в 2 раза выше исходного. Просле-

дить дальнейшие изменения серотонина в крови не удалось из-за гибели животных.

Изменения содержания серотонина в легких, головном мозгу, тонком кишечнике и коже носили также фазный характер. Кривая содержания серотонина в легких повторяет собой кривую содержания серотонина в крови (см. рис. 1). Изменение содержания серотонина в голов-

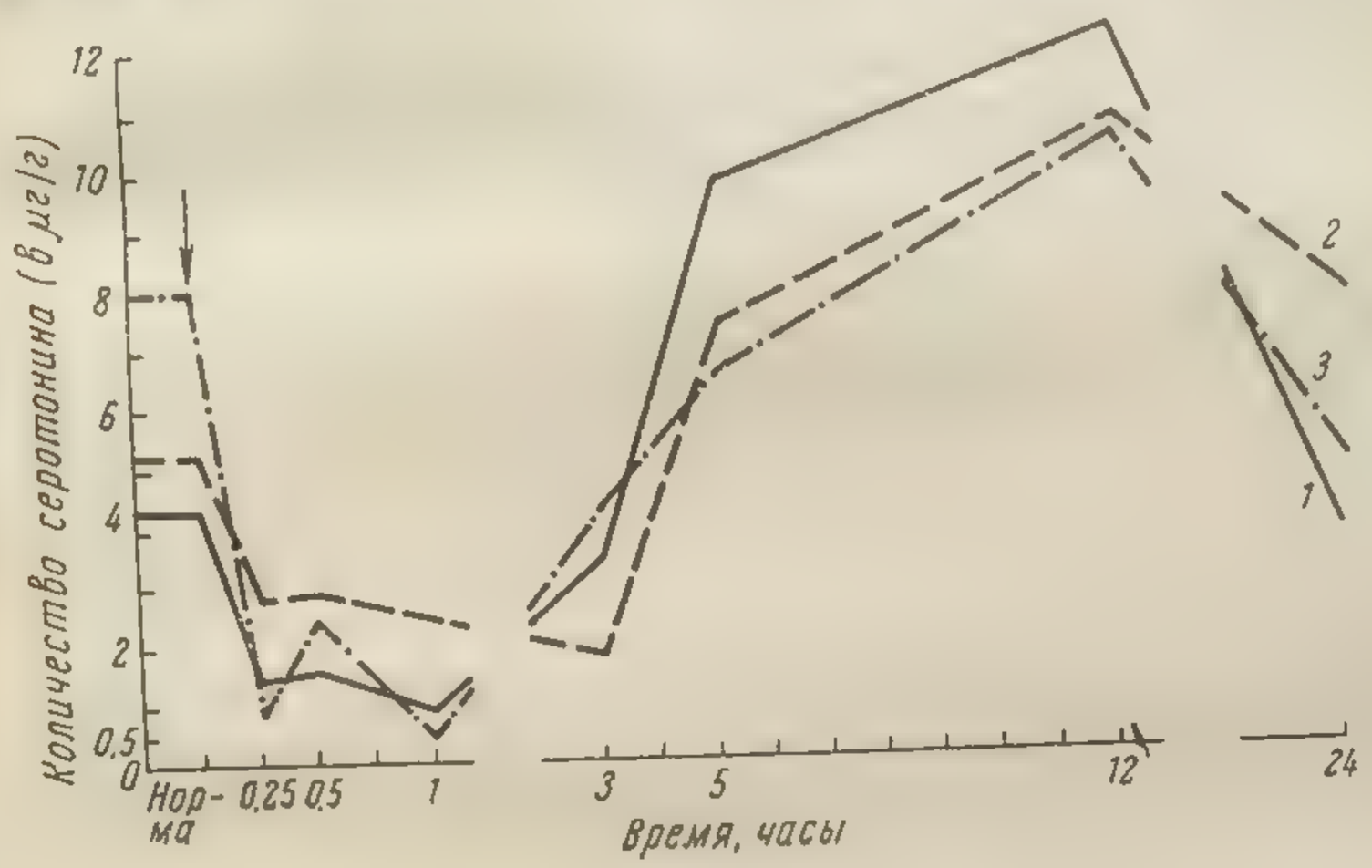


Рис. 2. Изменение количества серотонина в головном мозгу, коже и тонком кишечнике кролика при брюшнотифозной интоксикации.

1 — головной мозг; *2* — тонкий кишечник; *3* — кожа. Стрелка — введение брюшнотифозной вакцины.

ном мозгу, тонком кишечнике и коже представлено на рис. 2. В этих органах количество серотонина убывало уже через 15 минут после введения вакцины. Так, в среднем количество серотонина уменьшалось в тонком кишечнике в 2 раза, в головном мозгу — в 4 раза, в коже — в 8 раз по сравнению с соответствующими величинами у контрольных животных. Содержание серотонина оставалось довольно низким в течение часа в коже и в головном мозгу и в течение 3 часов в тонком кишечнике.

При сравнении кривых содержания серотонина в головном мозгу, коже и тонком кишечнике с кривой содержания его в крови видно, что в начальный период развития интоксикации серотонин органов претерпевает изменения такого же характера, что и серотонин крови.

В дальнейшем нарастание количества серотонина в этих органах начиналось значительно раньше, чем в крови. Через 5 часов после введения брюшнотифозной вакцины, когда в крови содержание серотонина было очень мало, количество его в головном мозгу и тонком кишечнике кроликов превосходило содержание серотонина в соответствующих органах контрольных кроликов.

Через 12 часов после введения брюшнотифозной вакцины количество серотонина в этих органах превышало в 2 раза соответствующие величины у контрольных кроликов. В этот период содержание серотонина в коже подопытных кроликов было также выше, чем в коже контрольных. Через 24 часа количество серотонина в изучаемых органах снижалось. Особенно резкое снижение серотонина наблюдалось в головном мозгу, коже и легких, количество биогенного амина в этих органах становилось значительно ниже, чем в соответствующих органах контрольных кроликов. Содержание серотонина в кишечнике оставалось довольно высоким и превосходило контрольные цифры. Состояние кроликов в этот период было очень тяжелым. У животных наблюдались адинамия, диарея, отсутствие реакции на внешние раздражители.

Исследования, проведенные З. А. Попененковой и сотрудниками (1961) на модели экспериментальной пневмококковой инфекции, также подтвердили фазный характер изменения содержания серотонина в организме зараженных животных.

Содержание серотонина в крови крыс уменьшалось примерно в 2 раза через 30 минут после заражения пневмококком (рис. 3). Через час после введения пневмококка содержание серотонина возвращалось к исходному уровню, а затем постепенно возрастало, так что через 3 часа после заражения оно было в 2 раза больше, чем в крови контрольных крыс. На этом уровне содержание серотонина оставалось и через 12 часов после заражения пневмококком. В более поздний период развития пневмококковой инфекции, через 24—72 часа после введения пневмококка, когда состояние крыс ухудшалось (повышение температуры на 1—2°, отсутствие аппетита, апатия, пневмония, наличие воспалительного очага вокруг места введения пневмококка), происходил новый резкий подъем уровня серотонина в крови и со-

держание его становилось в 25—28 раз выше, чем у контрольных животных.

Содержание серотонина в легких уменьшалось в 1,5 раза через час после заражения пневмококком (см. рис. 3). В дальнейшем кривая содержания серотонина в легких являлась как бы повторением кривой его содер-

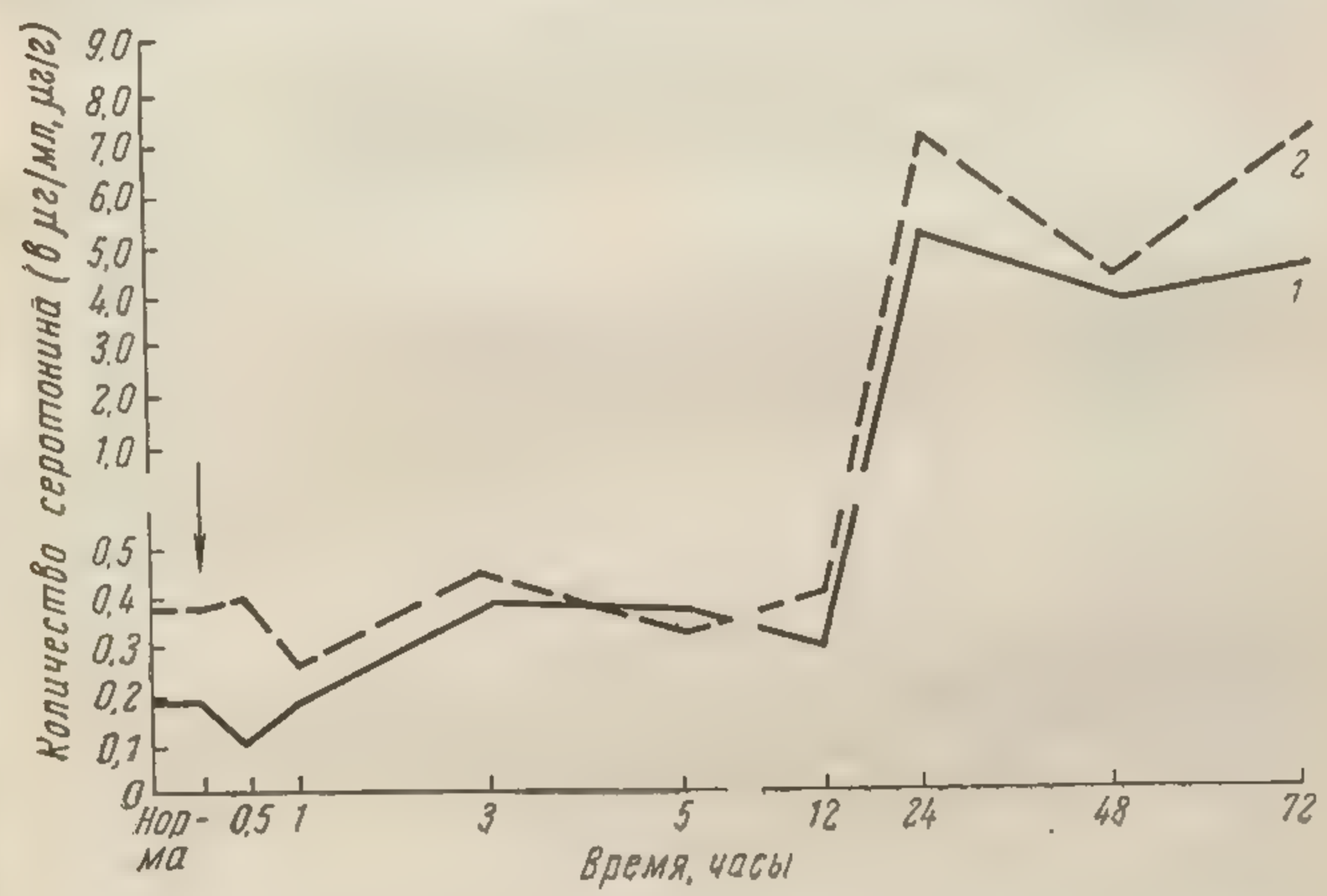


Рис. 3. Изменение количества серотонина в крови и в легких крыс при пневмококковой инфекции.

1 — кровь; *2* — легкие. Стрелка — введение пневмококка.

жания в крови. Через 24—72 часа после введения пневмококка количество серотонина в легких превосходило в 11—19 раз соответствующие величины у здоровых животных.

Содержание серотонина в головном мозгу повышалось вскоре после заражения пневмококком (рис. 4). Через 30 минут после введения пневмококка его количество в головном мозгу крыс было в 2,5 раза выше, через 3 часа — в 3,4 раза выше, через 5 часов — в 4,7 раза выше, чем у здоровых животных. На более поздней стадии развития инфекционного процесса происходило значительное увеличение количества серотонина в головном мозгу, превышавшего в 73—105 раз его количество в головном мозгу контрольных крыс.

Содержание серотонина в тонком кишечнике крыс существенно не изменялось в течение 12 часов после введения пневмококка. Через 24—72 часа после заражения пневмококком его количество в тонком кишечнике крыс возрастало и становилось в 21—27 раз больше соответствующей величины у здоровых животных.

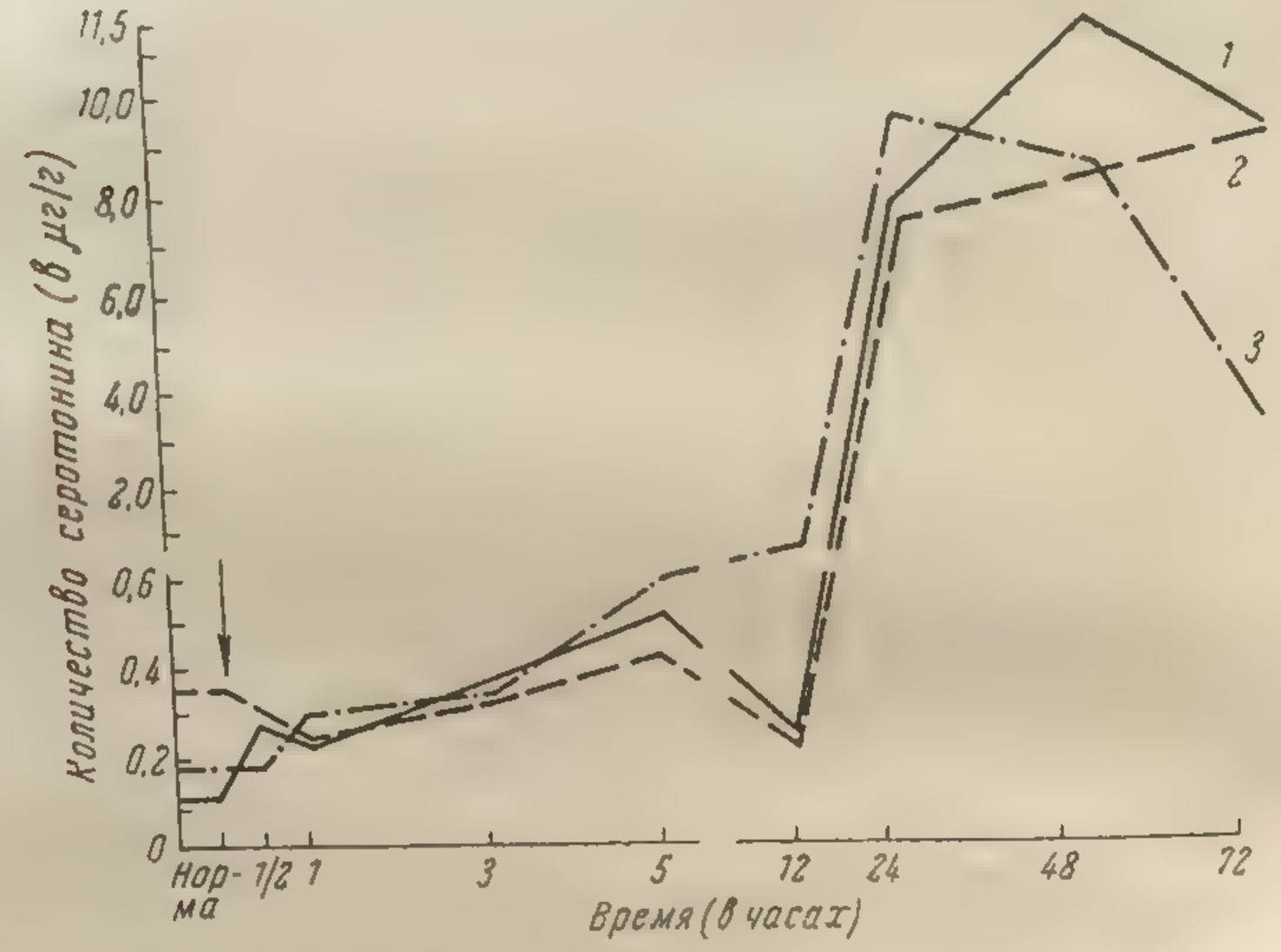


Рис. 4. Изменение количества серотонина в головном мозгу, тонком кишечнике и коже крыс при пневмококковой инфекции.

1 — головной мозг; *2* — тонкий кишечник; *3* — кожа. Стрелка — введение пневмококка.

Содержание серотонина в коже крыс через час после введения пневмококка начинало постепенно нарастать, увеличиваясь в 2,5—3,5 раза по сравнению с соответствующим показателем у контрольных крыс в течение первых 12 часов развития инфекционного процесса. Через 24—72 часа после введения пневмококка количество серотонина в коже крыс резко увеличивалось и превышало в 18—51 раз его количество в коже контрольных крыс.

Из отдельных сообщений следует, что при инфекционных заболеваниях у людей также наблюдается повышение содержания серотонина или появление его

(там, где в норме он не определяется) в тканях и органах. Так, A. Akcasu, M. Akcasu и Tümay (1960) обнаружили увеличение в 3—10 раз концентрации серотонина в спинномозговой жидкости у 20 детей, страдающих туберкулезным менингитом. Sachs (1957) установил наличие серотониноподобной субстанции в спинномозговой жидкости больного менингитом.

Каковы причины изменения количества серотонина в организме при бактериальной интоксикации?

Тромбоциты — главное депо серотонина в крови, поэтому одной из причин изменения его концентрации в крови при патологическом состоянии может являться изменение количества тромбоцитов.

Так, Waalkes, Weissbach, Bozicevich и Udenfriend (1957) пришли к убеждению, что падение уровня серотонина и гистамина в целой крови кроликов при анафилактическом шоке, вызванном яичным альбумином или лошадиной сывороткой, связано с уменьшением количества циркулирующих тромбоцитов.

Stetson (1951) наблюдал тромбоцитопению после введения эндотоксина из менингококка или Schigella paradysenteriae. Shimamoto, Yamazaki, Ohnon и др. (1958); Shimamoto, Yamazaki, Sagawa и др. (1958) тщательно изучали изменения количества тромбоцитов в циркулирующей крови кроликов под действием эндотоксинов грамотрицательных и грамположительных бактерий. Наиболее сильное и продолжительное падение числа тромбоцитов в циркулирующей крови вызвали эндотоксины Schigella flexneri и Schigella sonnei (количество тромбоцитов было понижено через 24—48 часов после введения эндотоксинов). Эндотоксины из Escherichia coli, Salmonella typhi и Saccharomyces cerevisiae оказывали транзиторный эффект на падение количества тромбоцитов. Эндотоксины золотистого стафилококка и Mycobacterium tuberculosis давали незначительное уменьшение числа тромбоцитов. Авторы склонны считать, что появление серотонина в плазме крови кроликов обусловлено освобождением серотонина из тромбоцитов крови при их агглютинации под действием эндотоксина (Shimamoto, Yamazaki, Sagawa a. oth., 1958). Davis с сотрудниками (Davis, McQuarrie, Meeker, 1959; Davis, Meeker, McQuarrie, 1960; Davis, Bailey, Hanson, 1961; Davis, Meeker, 1961) обнаружили уменьшение

количества тромбоцитов через 15 секунд, а серотонина через 30 секунд в циркулирующей крови после внутривенного введения эндотоксина Escherichia coli собакам или кроликам; в дальнейшем изменения концентрации серотонина в крови были параллельны изменениям количества тромбоцитов (Davis a. oth., 1960) в течение часового наблюдения.

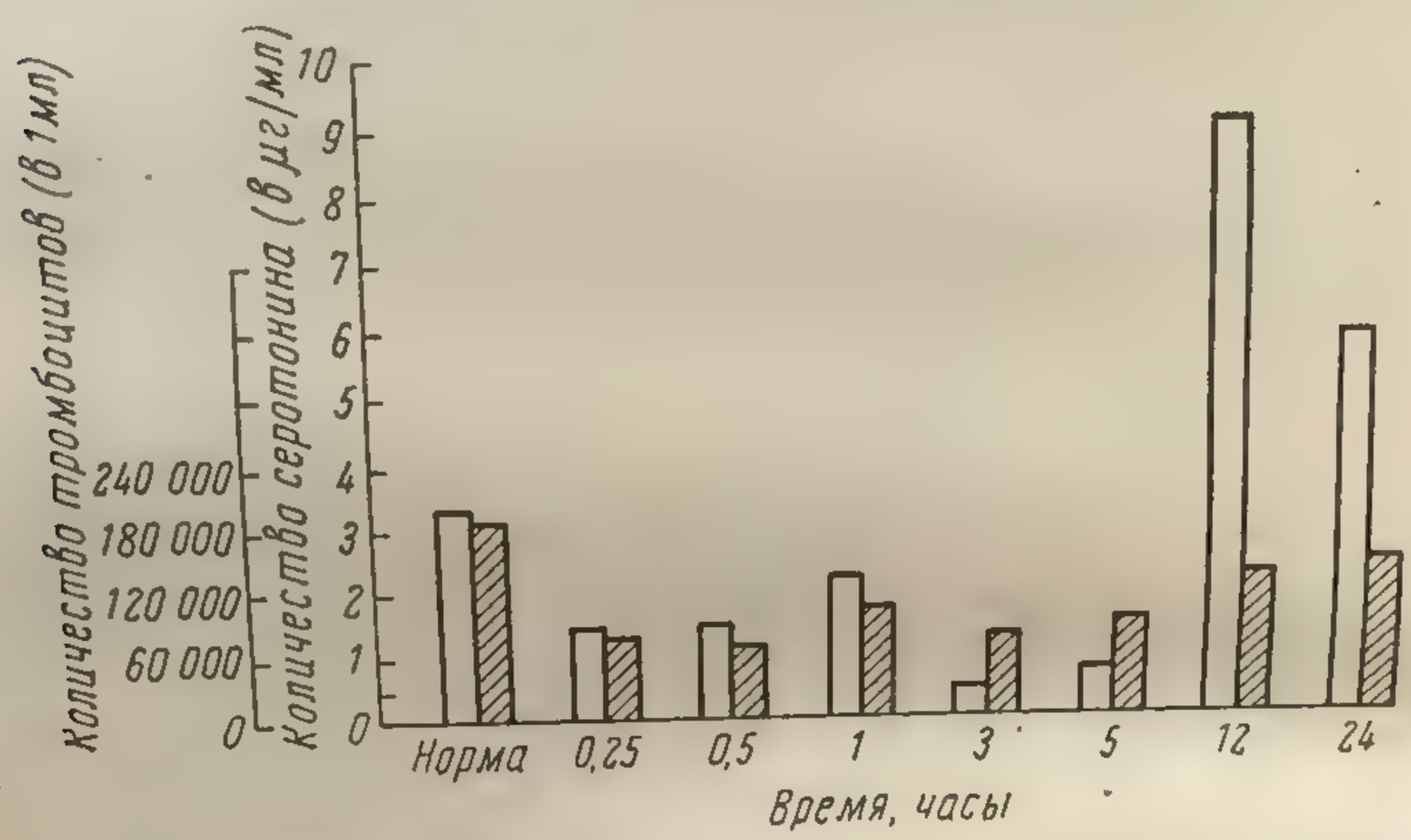


Рис. 5. Изменение количества серотонина и тромбоцитов в крови кроликов при брюшнотифозной интоксикации.
Светлые столбики — серотонин, заштрихованные — тромбоциты.

Проведенное З. А. Попененковой (1961, 1962) одновременное определение количества серотонина и тромбоцитов в крови при брюшнотифозной интоксикации кроликов и пневмококковой инфекции крыс показало наличие прямой зависимости между содержанием серотонина и числом тромбоцитов в крови только в течение первого часа (рис. 5, 6). Так, через 15 минут после введения брюшнотифозной вакцины количество серотонина убывало в 2,3 раза (с 3,28±0,47 мкг/мл до 1,44±0,24 мкг/мл), количество тромбоцитов — в 2,4 раза.

Через 3—5 часов после введения брюшнотифозной вакцины отмечалось параллельное изменение в этих величинах. В более поздние сроки параллелизма не было. То же наблюдалось и при пневмококковой инфекции крыс. Через 30 минут после заражения пневмококком количество серотонина уменьшалось примерно в

2 раза (с 0,19 мкг/мл до 0,11 мкг/мл), количество тромбоцитов — примерно в 3 раза.

Спустя час с момента введения пневмококков параллельного изменения в этих величинах обнаружить не удалось. Определение уровня серотонина и числа тромбоцитов в крови облученных кроликов в течение 3 недель с момента облучения позволило обнаружить парал-

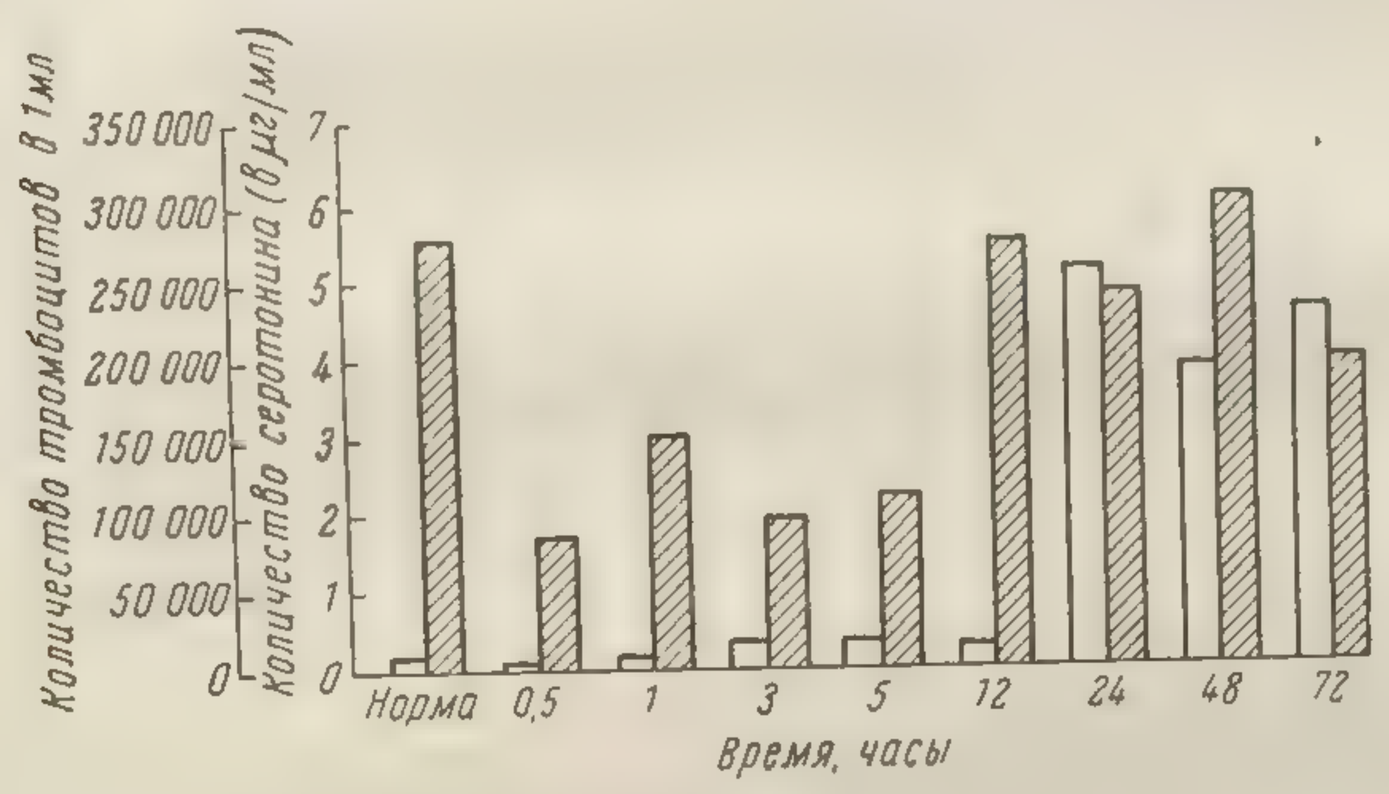


Рис. 6. Изменение количества серотонина и тромбоцитов в крови у крыс при пневмококковой инфекции.
Светлые столбики — серотонин, заштрихованные — тромбоциты.

лелизм в количественных изменениях этих величин в течение всех сроков наблюдения, за исключением 14 суток, но прямо пропорциональной зависимости между содержанием серотонина и числом тромбоцитов в крови установить не удалось (рис. 7) (З. А. Попененкова, 1964б). М. С. Раушенбах и Г. А. Чернов (1959) отметили отсутствие прямой зависимости между содержанием серотонина и числом тромбоцитов в крови при острой лучевой болезни.

Таким образом, фазный характер изменения уровня серотонина в крови при интоксикации и инфекции нельзя связывать только с количественными изменениями тромбоцитов. Несомненно, что падение числа тромбоцитов играет роль в падении количества серотонина в крови, но только в самые ранние сроки после интоксикации. По-видимому, весьма важное значение для изменения количества серотонина в крови имеет освобождение серотонина из тромбоцитов и изменение морфологии тром-

боцитов при интоксикации, что влечет за собой изменение адсорбционных свойств тромбоцитов в отношении серотонина.

Нормальной способностью к адсорбции серотонина обладают тромбоциты дисковидной формы (Zucker, Borrelli, 1956, 1956a). Shimamoto, Yamazaki, Sagawa и др. (1958) обнаружили морфологические нарушения в тром-

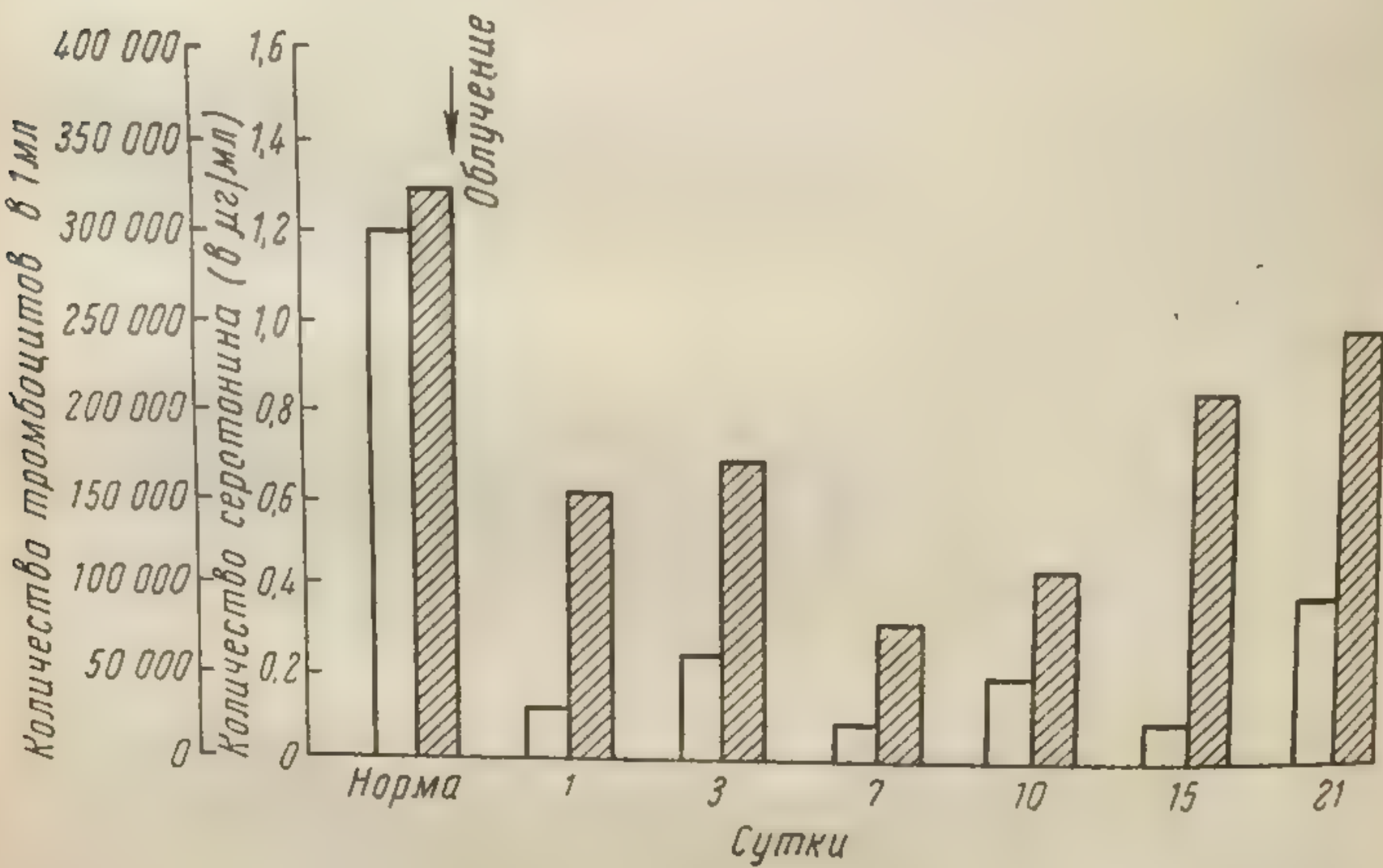


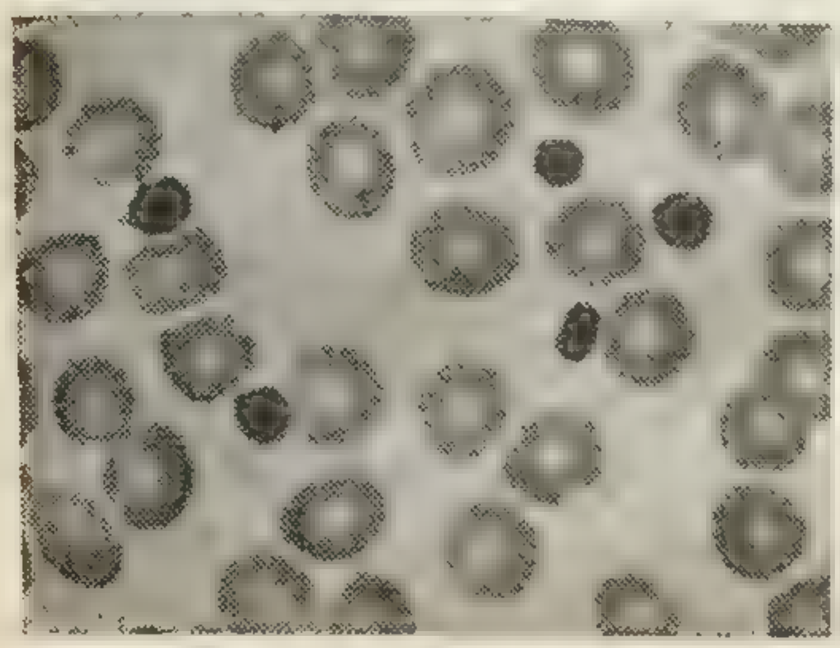
Рис. 7. Изменение количества серотонина и тромбоцитов в крови кроликов после облучения.

Светлые столбики — серотонин, заштрихованные — тромбоциты.

боцитах через 4 часа после внутривенного введения эндотоксина Shigella flexneri кроликам, выражающиеся в скучивании и потери целостности тромбоцитов. Davis, Meeker и McQuarrie (1960) наблюдали уже через 15 секунд после внутривенного введения эндотоксина Escherichia coli собакам появление псевдоподий у тромбоцитов в циркулирующей крови (рис. 8 и 9). Через 30 секунд после введения эндотоксина существенно возрастало скучивание и слияние тромбоцитов, но кучки тромбоцитов оставались интактными (рис. 10). Через 60 секунд после введения эндотоксина тромбоциты расплавлялись и теряли свою целостность, картина напоминала вязкий метаморфоз (Viscous metamorphosis) (рис. 11). Через

5 минут после введения эндотоксина Davis уже не видел такой картины в мазках крови.

З. А. Попененковой также отмечено в ряде случаев изменение формы тромбоцитов в крови кроликов и крыс



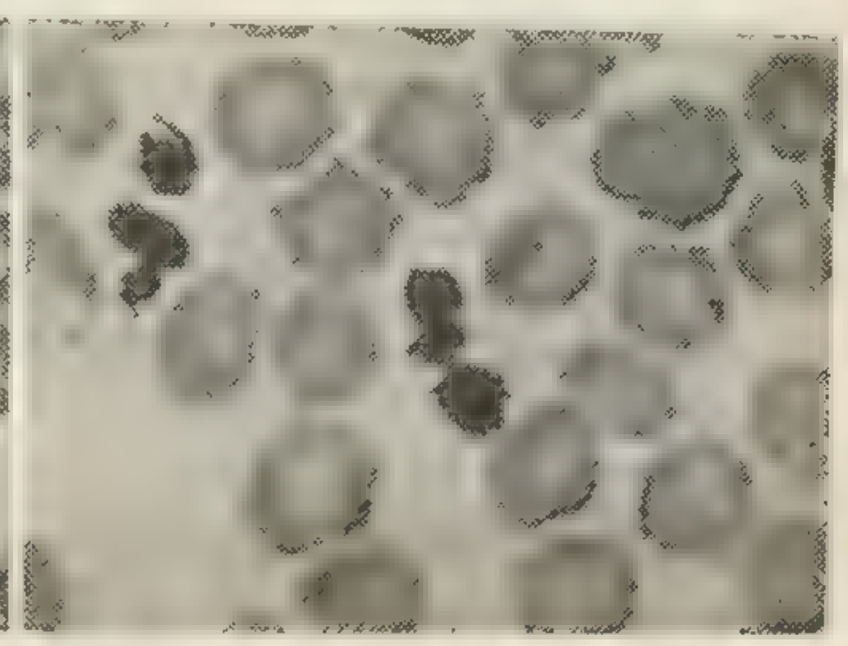
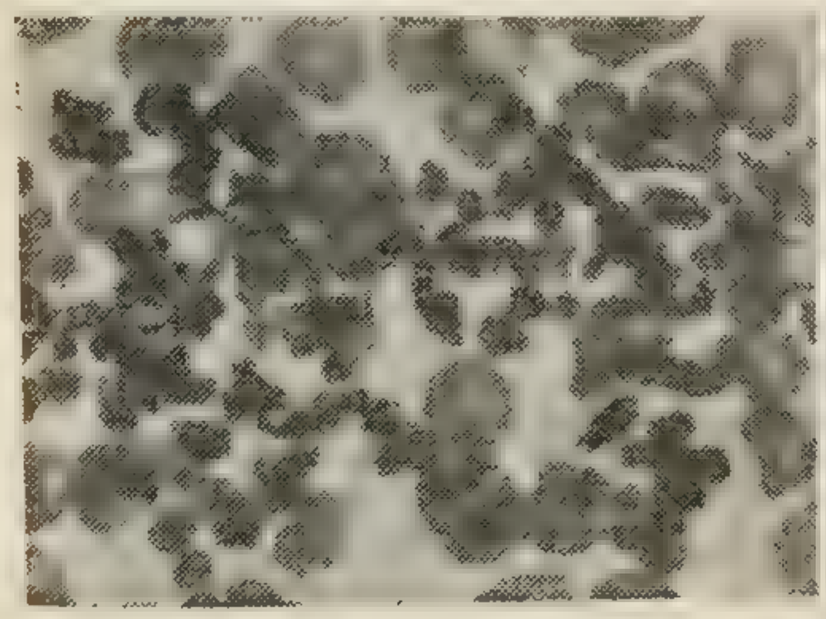


Рис. 8. Картина крови из легочной артерии перед введением эндотоксина E. coli. Микрофотография. Ув. 1250×.

Рис. 9. Картина крови из легочной артерии через 15 секунд после введения эндотоксина E. coli. Микрофотография. Ув. 1250×.



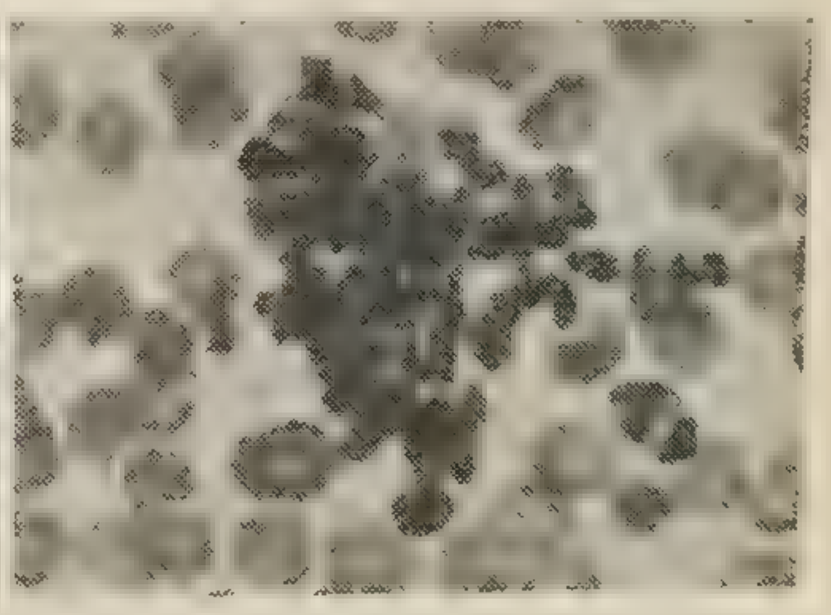


Рис. 10. Картина крови из легочной артерии через 30 секунд после введения эндотоксина E. coli. Микрофотография. Ув. 1250×.

Рис. 11. Картина крови из легочной артерии через 60 секунд после введения эндотоксина E. coli. Микрофотография. Ув. 1250×.

в процессе развития брюшнотифозной интоксикации и пневмококковой инфекции.

Экспериментально доказано, что при различных неблагоприятных воздействиях значительно снижается адсорбция серотонина тромбоцитами (Hardisty, Ingram, Stacey, 1956; Hardisty, Stacey, 1957; Born, Ingram, Stacey, 1958; Hughes, Brodie, 1959).

Следовательно, изменение морфологии тромбоцитов при бактериальной интоксикации может нарушить способность тромбоцитов адсорбировать серотонин, что безусловно повлечет за собой изменение содержания серотонина в цельной крови. Установлено, что тромбоциты крови больных ревматоидным артритом содержат меньше серотонина, чем тромбоциты здоровых людей (Kerby, Taylor, 1959).

Так как серотонин содержится в тромбоцитах главным образом благодаря их способности адсорбировать это вещество при прохождении крови через сосуды желудочно-кишечного тракта (De Gennes, Tourneur, Aubert и др., 1957; Hardisty, Ingram, Stacey, 1956; Humphrey, Toh, 1954; Toh, 1954), несомненно, что уровень серотонина в крови находится в большой зависимости от содержания его в слизистой желудочно-кишечного тракта (Adams, 1960; Bertaccini, 1960; Hendrix, Atkinson и др., 1957; Schmid, Kinzelmeier, Seng, 1959; Scriver, 1961), где он образуется хромаффинными клетками Кульчицкого.

Выше указывалось (см. рис. 3 и 4), что содержание серотонина в тонком кишечнике претерпевает фазные изменения при брюшнотифозной интоксикации и пневмококковой инфекции, при этом снижение уровня серотонина в крови совпадает с уменьшением его количества в тонком кишечнике, а подъем происходит при увеличении его количества в этом органе.

Итак, изменение содержания серотонина в крови при интоксикации зависит от: 1) освобождения серотонина из тромбоцитов, 2) изменения морфологии и адсорбционных свойств тромбоцитов, 3) изменения числа тромбоцитов в циркулирующей крови.

Другими причинами изменения содержания серотонина в организме при бактериальной интоксикации или инфекции могут быть нарушения в процессах синтеза и распада серотонина, в частности изменения активности ферментных систем, ответственных за метаболизм серотонина.

В литературе нет данных о том, как нарушается активность 5-окситриптофандекарбоксилазы (5-ОТД) при инфекционном процессе, но имеются сведения об изменении активности этого фермента при других патологических состояниях. В частности, при лучевом поражении

резко снижается количество серотонина в крови и органах (М. О. Раушенбах, Г. А. Чернов, 1959; Г. А. Чернов, М. О. Раушенбах, 1960; М. О. Раушенбах, 1962; В. Д. Рогозкин, Ю. Д. Балика, К. М. Знаменская, 1962; З. А. Попененкова, 1964а; Gal, Erschoff, 1961) и снижается активность 5-ОТД (Langendorff. Melching, 1959) у обезьян и собак при нагрузке 5-окситриптофаном в опытах in vivo (G. A. Cernov, 1963).

При многих патологических процессах (лучевое заболевание, аллергия, анафилаксия, воспаление и т. д.) наблюдается относительный параллелизм в изменении содержания серотонина и гистамина в пострадавшем организме. Мы отмечали это у облученных кроликов (З. А. Попененкова, 1964а, б).

Работами Schayer с сотрудниками (1959) показано, что гистидиндекарбоксилаза (ГД) млекопитающих является адаптивным энзимом, ее активность в тканях экспериментальных животных возрастает в ответ на введение ряда чрезвычайных раздражителей, в том числе адреналина и норадреналина (Schayer, 1960), эндотоксина кишечной палочки (Schayer, 1960) и коклюшной вакцины (Schayer, Ganley, 1959). На основании этого по аналогии с гистидиндекарбоксилазой резонно предположить, что одной из причин фазного изменения содержания серотонина в крови и органах животных при брюшнотифозной инфекции является изменение активности 5-ОТД, в частности увеличение ее активности в разгар интоксикации, когда количество серотонина в организме увеличивается во много раз по сравнению с нормальным уровнем. Тем более З. А. Попененковой установлено возрастание концентрации адреналина в крови и снижение количества его в надпочечниках животных при пневмококковой инфекции (1956) и брюшнотифозной интоксикации (1953, 1957). Адреналин, очевидно, способен активировать 5-ОТД в такой же степени, как и гистидиндекарбоксилазу.

Второй причиной изменения содержания серотонина в крови и органах животных при бактериальной интоксикации может служить нарушение активности моноаминоксидазы (МАО) — фермента, принимающего участие в распаде серотонина до 5-оксиндолуксусной кислоты (5-ОИУК). Экспериментальными исследованиями обнаружено снижение активности МАО печени, тонкого

кишечника, головного мозга морских свинок и крыс и сохранение нормальной активности МАО почек крыс после облучения (G. A. Cernov, 1963; А. А. Багдасаров, М. О. Раушенбах, П. А. Чертков, Г. А. Чернов, 1959) и изменение активности диаминоксидазы (ДО, гистаминазы) при облучении (Bombara, Stirpe, 1957; Nowak, Szlenkier, 1957; М. С. Григорян, Г. А. Яралова, 1957, 1959).

В литературе нет сведений об изменении активности МАО при инфекционном процессе или бактериальной интоксикации, но имеются указания о нарушении активности ДО при воздействии бактериальных токсинов. И. В. Домарадский и И. М. Климова (1962) наблюдали угнетение диаминоксидазной активности легких крыс, сыворотки лошади и овец токсином чумного микроба в опытах in vitro. Токсины холерного вибриона, бруцеллы и микроба псевдотуберкулеза не вызвали, по данным авторов, статистически достоверного подавления на активность ДО легких крысы. Активность ДО сыворотки овец была заторможена токсином холерного вибриона. Правда, токсин холерного вибриона был в 5 раз менее эффективен, чем токсин чумного микроба. В опытах in vivo И. В. Домарадский и И. М. Климова отметили выраженное снижение активности ДО легких крыс только через 4 часа после введения токсина. Через 24 и 48 часов после введения чумного токсина уменьшения активности ДО легких крыс не было.

Введение коклюшного токсина приводило к увеличению активности ДО морских свинок (Ямагути, 1960).

З. А. Попененкова и Д. А. Андреева изучали активность моноаминоксидазы (МАО) в гомогенатах печени, головного мозга, тонкого кишечника, легких и почек крыс в различные сроки пневмококковой инфекции. Об активности фермента судили по образованию 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) из серотонина гомогенатами органов. Авторы наблюдали снижение активности МАО в головном мозгу на 28%, в печени—на 33% в первые сутки после заражения пневмококком, в головном мозгу — на 69%, в печени — на 46% на 2-е сутки после заражения пневмококком по сравнению с соответствующей активностью МАО незараженных крыс. Статистической обработкой установлена достоверность результатов на 2-е сутки после заражения пневмококком.

Почки и легкие крыс обладали значительно меньшей моноаминоксидазной активностью, чем печень и головной мозг. При пневмококковой инфекции отмечалось явное снижение активности МАО в легких крыс и менее выраженное — в почках. Статистическая обработка результа-

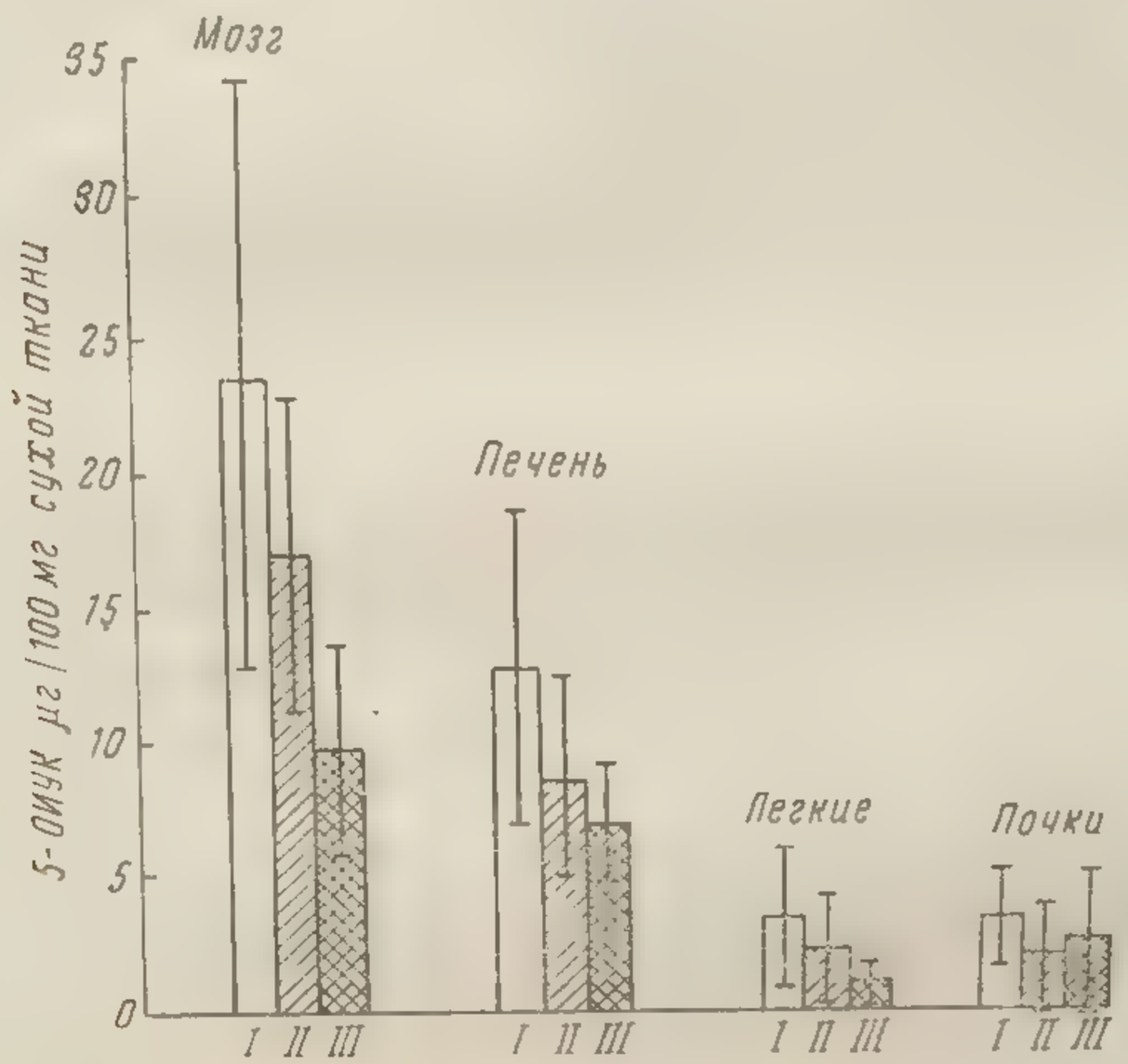


Рис. 12. Изменение активности моноаминоксидазы органов крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции.

I — органы нормальных крыс; *II* — органы крыс через 1 сутки после заражения пневмококком; *III* — органы крыс через 2 суток после заражения пневмококком. Вертикальные линии — доверительные границы, в которых колеблются средние величины.

тов установила недостоверность разницы в активности МАО почек у крыс, зараженных пневмококком, и здоровых животных (рис. 12). Авторы подтверждают данные Davison (1958) о том, что тонкий кишечник интактных крыс не обладает моноаминоксидазной активностью или она столь мало выражена, что не поддается определению использованным ими методом.

Другим показателем в оценке изменения активности МАО может служить выделение 5-ОИУК — главного продукта распада серотонина у всеядных и плотоядных млекопитающих (Erspamer, 1955; McIsaac, Page, 1959).

К сожалению, до сих пор не имеется сообщений о результатах экспериментального изучения выделения 5-ОИУК при инфекционных заболеваниях. Клинические наблюдения указывают на повышенное выделение 5-ОИУК с мочой больных при аллергических заболеваниях, осложненных инфекцией (Band, Jasmin, Leger, 1961), и больных, страдающих туберкулезом, при лечении изониазидом (McKusick, Hsu, 1961; Greuel, Schäfer, 1961). Oka и Leppänen (1959) обнаружили понижение количества 5-ОИУК в моче больных, страдающих ревматоидным артритом. Существенно нарушается обмен серотонина при злокачественном пролиферативном росте и при этом значительно возрастает выделение 5-ОИУК с мочой (Macfarlane, Dalgliesh et al., 1956; Sjoerdsma, Weissbach, Udenfriend, 1956; Gennes de, Tourneur et al., 1957; Sandler, Close, 1959; Scriver, 1961). Нарушено выделение 5-ОИУК при почечной форме гипертонической болезни (Borges, Besman, 1956). Значительно повышена экскреция 5-ОИУК с мочой больных тромбофлебитом, что авторы сообщения связывают с высвобождением серотонина в результате образования тромба (Laboranti, Aprosio, 1961). Изучалось выделение 5-ОИУК при диареях различного происхождения. По-видимому, 5-ОИУК выделяется в увеличенных количествах при поражениях тонкого кишечника, и выделение ее не отклоняется от нормального уровня при различных колитах (Kowlessar et al., 1958; Scriver, 1961). Увеличение содержания 5-ОИУК в моче больного, страдающего болезнью Hartnup, ставится в зависимость от флоры кишечника (Shaw, Redlich et al., 1960). Отмечено увеличение выделения 5-ОИУК с мочой шизофреников в период нарастания психотической симптоматики, как спонтанного, так и связанного с лечением (Brune, Pscheidt, 1961; Buscaino, Stefanachi, 1958; Kopin, 1959).

З. А. Попеченкова (1964) изучала выделение 5-ОИУК с мочой крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции. Полученные результаты в виде средних данных и их доверительных границ представлены в табл. 4 и на рис. 13 и полностью совпадают с величинами 5-ОИУК, определявшимися в моче человека и крыс другими исследователями по другому поводу (Erspamer, 1955; Dick, Todrick, 1956; Tabachnick, Rubin, 1959; Milne, Crawford a. oth., 1960; Sandler, Spector, 1961).

При рассмотрении величин 5-ОИУК, определявшихся в моче крыс по мере развития пневмококковой инфекции, создается впечатление, что имеется тенденция к повышению выделения 5-ОИУК с мочой по мере нарастания инфекционного процесса (1-е, 2-е и 3-и сутки после заражения пневмококком). Это согласуется с подъемом содержания серотонина в крови и органах крыс именно в указанные сроки развития инфекционного процесса (см. рис. 3 и 4). На 4-е сутки, когда тяжесть инфекции несколько спадает, выделение 5-ОИУК убывает. Однако результаты статистической обработки и сравнение выделения 5-ОИУК зараженными пневмококком крысами с выделением 5-ОИУК контрольными крысами в одни и те же сроки наблюдений показывают недостоверность повышения выделения 5-ОИУК при пневмококковой инфекции, а также то, что наблюдаемые количественные колебания 5-ОИУК должны оцениваться как возможные физиологические колебания в выделении 5-ОИУК с мочой.

Таблица 4

Выделение 5-ОИУК (в микрограммах на 100 г веса тела за 24 часа) с мочой крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Крысы	Норма	Сутки после заражения пневмококком			
		1-е	2-е	3-и	4-е
Зараженные пневмококком	4,67(3,32÷6,02)	5,9(4,31÷7,49)	7,86(5,52÷10,2)	7,36(5,16÷9,56)	5,91(2,36÷9,46)
Не зараженные пневмококком	5,77(3,14÷8,40)	6,88(5,1÷8,66)	8,43(4,64÷12,22)	6,62(5,15÷8,09)	8,95(5,89÷12,01)

Примечание. Результаты представлены в виде средних данных и их доверительных границ (заключено в скобки).

При рассмотрении величин 5-ОИУК, определявшихся в моче крыс по мере развития пневмококковой инфекции, создается впечатление, что имеется тенденция к повышению выделения 5-ОИУК с мочой по мере нарастания инфекционного процесса (1-е, 2-е и 3-и сутки после заражения пневмококком). Это согласуется с подъемом содержания серотонина в крови и органах крыс именно в указанные сроки развития инфекционного процесса (см. рис. 3 и 4). На 4-е сутки, когда тяжесть инфекции несколько спадает, выделение 5-ОИУК убывает. Однако результаты статистической обработки и сравнение выделения 5-ОИУК зараженными пневмококком крысами с выделением 5-ОИУК контрольными крысами в одни и те же сроки наблюдений показывают недостоверность повышения выделения 5-ОИУК при пневмококковой инфекции, а также то, что наблюдаемые количественные колебания 5-ОИУК должны оцениваться как возможные физиологические колебания в выделении 5-ОИУК с мочой.

Таблица 4

Выделение 5-ОИУК (в микрограммах на 100 г веса тела за 24 часа) с мочой крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Крысы	Норма	Сутки после заражения пневмококком			
		1-е	2-е	3-и	4-е
Зараженные пневмококком	4,67(3,32÷6,02)	5,9(4,31÷7,49)	7,86(5,52÷10,2)	7,36(5,16÷9,56)	5,91(2,36÷9,46)
Не зараженные пневмококком	5,77(3,14÷8,40)	6,88(5,1÷8,66)	8,43(4,64÷12,22)	6,62(5,15÷8,09)	8,95(5,89÷12,01)

Примечание. Результаты представлены в виде средних данных и их доверительных границ (заключено в скобки).

Выделение 5-ОИУК с мочой зависит от уровня серотонина в крови, в органах (главным образом в желудочно-кишечном тракте), от активности МАО органов (главным образом печени) и от функции канальцев и клубочков почки (Despopoulos, Weissbach, 1957; Milne,

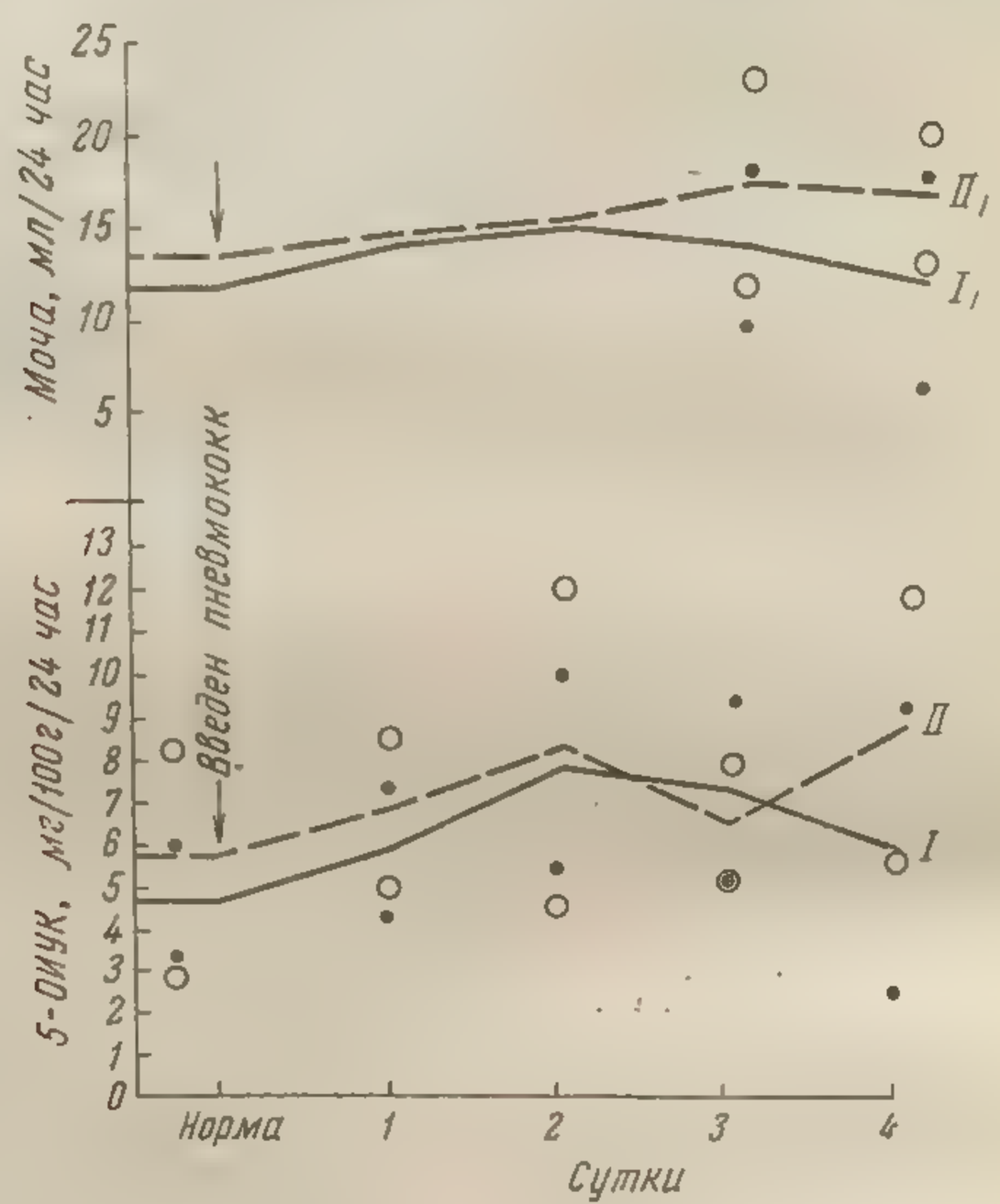


Рис. 13. Выделение 5-ОИУК с мочой крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции.

I и I_1 — зараженные пневмококком крысы; *II* и II_1 — не зараженные пневмококком крысы. Черные кружки — доверительные границы *I* и I_1, белые кружки — доверительные границы *II* и II_1.

Crawford, Girao et al., 1960). Отсутствие существенного повышения выделения 5-ОИУК с мочой крыс, зараженных пневмококком, несмотря на значительное повышение уровня серотонина и в их крови и в органах в этот период развития заболевания, указывает на понижение активности МАО органов крыс при пневмококковой инфекции, что согласуется с выше приведенными результатами по изменению активности МАО.

Наряду с этим напрашивается и такое предположение, что при экспериментальной пневмококковой инфек-

ции нарушения катаболизма серотонина могут находиться в пределах возможной компенсации и проявляться только, если больной организм окажется в неблагоприятных условиях, т. е. при наличии каких-то дополнительных нагрузок на ферментные системы, отвечающие за обмен серотонина. Об этом свидетельствуют клинические наблюдения. У больных туберкулезом и ревматизмом во время лечения изониазидом, обладающим незначительными ингибирующими МАО свойствами, существенно изменяется выделение 5-ОИУК с мочой (Greuel, Schäfer, 1961; McKusick, Hsu, 1961).

В опытах, проведенных З. А. Попененковой (1964), диурез крыс, зараженных пневмококком, несмотря на высокий уровень эндогенного серотонина, не претерпевал существенных изменений в течение заболевания и не отличался от диуреза здоровых крыс (рис. 13). Выделение 5-ОИУК и диурез не всегда идут параллельно (см. кривые *II* и II_1 на рис. 13) и величина выделенной 5-ОИУК не зависит от диуреза, что подтверждается и другими авторами (De Gennes et al., 1957; Vojtěchovský, Vitek, Rysanek, Bultasova, 1958).

По мнению Erspamer и его сотрудников, серотонин обладает антидиуретическим действием и является ответственным за регуляцию функции почек (Erspamer, Ottolenghi, 1953; Erspamer, 1954, 1955, 1961; Bertaccini, Nobili, 1961; Erspamer, Bertaccini, 1962). Однако это мнение разделяется не всеми исследователями, и результаты работ по этому вопросу самые разноречивые (Notter, 1956; Cora, Abrignani и др., 1957; Valsecchi, Valzelli, 1957; Emanuel, Scott a. oth., 1958; Göran, 1961). Противоречивость в результатах о влиянии серотонина на функцию почек объясняется использованием разных доз экзогенного серотонина и его предшественников, а также различными условиями эксперимента.

Несмотря на высокий уровень эндогенного серотонина в крови и в органах больных животных в разгар пневмококковой инфекции (З. А. Попененкова, 1961), З. А. Попененкова (1964) не наблюдала явлений снижения диуреза у зараженных животных.

Можно также предполагать, что серотонин играет определенную роль в генезе диареи при инфекционных заболеваниях. У животных при брюшнотифозной интоксикации и при тяжелых формах пневмококковой инфек-

ции диарея появлялась в период, когда уровень серотонина в крови и в желудочно-кишечном тракте был высок (З. А. Попененкова, 1961). В литературе имеются многочисленные сообщения о том, что повышение уровня эндогенного серотонина в крови и в желудочно-кишечном тракте, а также введение экзогенного серотонина или его предшественников в организм вызывают усиление перестальтики кишечника и появление диареи (Lembeck, 1954; Benditt, Rowley, 1956; Davison, Sjoerdsma, Loomis et al., 1957; Passouant, Passouant-Fontaine a. oth., 1958). Это свойство серотонина позволило даже некоторым авторам считать его гормоном местного действия, ответственным за регуляцию перистальтики кишечника путем воздействия на соответствующие интрамуральные чувствительные рецепторы (Bülbring, Lin, 1957, 1958; Euler, Östlund, 1957; Ginzel, 1957; Zbinden, Pletcher, Studer, 1957; Bülbring, Crema, 1959; Pick, 1960).

ОБМЕН ТРИПТОФАНА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Изменение уровня серотонина в крови и органах при бактериальной интоксикации может быть следствием не только нарушений в количестве и адсорбционных свойствах тромбоцитов и в изменении активности ферментов, ответственных за метаболизм серотонина, но в большой степени обусловливаться взаимосвязью между различными путями обмена триптофана.

Триптофан имеет несколько метаболических превращений в организме млекопитающих. Один путь обмена через кинуренин-3-оксикинуренин-3-оксиантраниловую кислоту до никотиновой кислоты (Price, 1958), второй — через 5-окситриптофан-5-окситриптамин (серотонин) до 5-оксииндолуксусной кислоты (см. раздел I главу 4 «Биотрансформация серотонина»). Метаболизм триптофана (ТП) может нарушаться вследствие как алиментарного дефицита необходимых веществ, так и воздействия токсических агентов (Clerq de, 1961). Известны отклонения от нормы в метаболизме триптофана через кинуренин до никотиновой кислоты при психических и нервных заболеваниях, порфирии (Price, Brown, Peters, 1959), карциноме мочевого пузыря (Boyland, Williams, 1956, 1958; Tompsett, 1959; Saccone, Tarncredi et al., 1960), гепатомах (В. В. Татарский, 1959; Pitot, Morris, 1961) и других видах злокачественных новообразований (Kawachi, Fujii, Suzuki et al., 1961), лейкемиях (Musajo, Benassi, Parpajola, 1955; Musajo, Benassi, Parpajola, 1956), гипо-

пластической анемии (Altman, Miller, 1953; Tompsett, 1959), склеродерме (Price, 1958; Price, Brown, Rukavina a. oth., 1957), диабете (Wiseman, Kalant, Hoffman, 1958), циррозах печени (Benhamou, Lacroix, 1957).

Нарушения триптофанового обмена различны при этих патологических состояниях. Так, по данным Pitot a. Morris (1961), в печени опухолевых крыс повышена активность триптофанпирролазы. Причину нарушений триптофанового обмена при склеродерме и порфирии Price и его сотрудники (Price, 1958; Price, Brown, Peters, 1959) видят в нарушении неорганического обмена, которое ведет к отложению кальция и, может быть, ионов других металлов в тканях при склеродерме и увеличению выделения цинка и меди с мочой при порфирии. Эти нарушения в ионном обмене металлов, вероятно, отражаются на активности пиридоксина при триптофановом обмене, мешая ему образовывать комплекс, возможно, с ионом магния (Jakoby, Bonner, 1953).

Известны отклонения в метаболизме триптофана и при инфекционных заболеваниях. Введение триптофана мышам, зараженным вирусом гепатита, вызывает появление в моче животных больших количеств кинуренина и 3-оксикинуренина и отсутствие атраниловой кислоты, что, по мнению авторов (Piazza, Tancredi et al., 1961), связано с нарушением ферментного превращения 3-оксикинуренина в 3-оксиантраниловую кислоту. Увеличено выделение 3-оксиантраниловой кислоты с мочой больных, страдающих туберкулезом легких (Musajo, Benassi, Parpajola, 1956; Musajo, Spada, Coppini, 1952).

Лечение туберкулезных больных изониазидом и деоксипиридоксином — антагонистами пиридоксина (витамина B_6) — глубоко изменяло метаболизм триптофана. Триптофановые метаболиты, выделяемые больными с мочой, были очень различны (Price, Brown, Larson, 1956). Однако у большинства больных в моче определялось повышенное количество кинуренина, 3-оксикинуренина, N-α-ацетилкинуренина и ксантуреновой кислоты при триптофановой нагрузке (Price, Brown, Larson, 1957). Price полагает, что у этих больных были блокированы ферментные системы, которые превращают предшественники в 3-оксиантраниловую кислоту (Price, 1958).

Отклонения от нормы в триптофановом обмене обнаружены при ревматоидных артритах. McMillan (1960) сообщил об увеличении более чем в 4 раза выделения 3-оксиантраниловой кислоты с мочой больных ревматоидным артритом. Oka и Leppänen (1959), найдя с помощью хроматографических исследований в моче боль-

ных, страдающих ревматоидным артритом, повышенную концентрацию 3-оксиантраниловой и антраниловой кислот, также высказали предположение о нарушении метаболизма триптофана на уровне кинуренина при ревматических артритах. Изучая обмен триптофана у больных ревматоидным артритом, Bett (1962) нашла значительное повышение количества кинуренина и 3-оксиантраниловой кислоты в их моче.

Введение DL-, L- и D-триптофана стимулировало выделение кинуренина, причем D-триптофан усиливал его незначительно, и выделение кинуренина становилось одинаковым у здоровых и больных ревматоидным артритом; L-триптофан вызвал значительное увеличение выделения кинуренина у больных и лишь небольшое — у здоровых, D-триптофан не превращался в 3-оксиантраниловую кислоту, L-триптофан вызывал одинаковое увеличение 3-оксиантраниловой кислоты в моче здоровых и больных ревматоидным артритом.

Исчезновение различий в выделении 3-оксиантраниловой кислоты между больными ревматоидным артритом и здоровыми при нагрузке триптофаном указывает, по мнению Bett (1962), на нарушение триптофанового катаболизма при ревматоидном артрите на стадии, предшествующей образованию 3-оксиантраниловой кислоты.

Многие факторы влияют на метаболизм триптофана, который ведет к образованию никотиновой кислоты. Витамины группы B — тиамин (B_1), рибофлавин (B_2), ниацин и пиридоксин (B_6) — являются, по-видимому, коферментами ферментных систем, катаболизирующих триптофан до никотиновой кислоты. Тиамин, вероятно, является кофактором триптофанпирролазы (Dalgliesh, 1955; Price, Brown, Rukavina et al., 1957; Price, 1958). Рибофлавин также влияет на активность триптофанпирролазы (Хотта, Исигуро, Найто, 1961) и ферментов, катаболизирующих кинуренин, кинуренинокcигеназы и кинуренинаминоферазы (Хотта, Исигуро, Найто, 1961; Price, 1958; Porter, Clark, Silber, 1948; Henderson, Weinstock, Ramasarma, 1951; Charconnet-Harding, Dalgliesh, Neuberger, 1953; Mason, 1953).

Никотинамид в форме трифосфопиридиннуклеотида (de Castro, Price, Brown, 1956; Price, Brown, Rukavina et al., 1957; Price, 1958) и витамин B_6 в форме пиридок-

сальфосфата (А. Е. Браунштейн, Е. В. Горяченкова, Т. С. Пасхина, 1949; Mason, Berg, 1952; Price, Brown, Rukavina et al., 1957; Price, 1958) принимают участие в метаболизме кинуренина. При этом представлены доказательства, что пиридоксальфосфат функционирует, вероятно, в виде комплекса с металлическим катионом (Metzler, Ikawa, Snell, 1954), по-видимому, Mg^{++}, так как очищенная кинурениназа из Neurospora crassa активировалась ионами Mg^{++} (Jakoby, Bonner, 1953).

Факторы, определяющие активность системы гипофиз — надпочечники, также влияют на активность энзиматических систем, метаболизирующих триптофан до никотиновой кислоты (Knox, 1951).

(Price, 1958)

На чрезвычайно важное значение витаминов группы В (B_1, B_2, B_6, никотинамида) в метаболизме триптофана указывает их эффективность в нормализации нарушений обмена при многих заболеваниях. При этом наибольший эффект оказывает пиридоксин. Так, лечение никотинамидом и витамином B_6 больных, страдающих раком мочевого пузыря, полностью нормализовало триптофановый обмен (Saccone, Tancredi, Fedele et al., 1960; Price, 1958). При декомпенсированном циррозе печени одновременный прием витамина B_6 и триптофана или парентеральное введение пиридоксина значительно снижали выделение ксантуреновой кислоты (Benhamou, R. Lacroix, 1957). Наблюдалось возвращение к норме обмена триптофана при введении пиридоксина больным склеро-

дермой (Price, Brown, Rukavina et al., 1957), больным туберкулезом, леченным изониазидом и деоксипиридоксином (Price, Brown, Larson, 1956, 1957). Применение тиамина, рибофлавина или ниацина при туберкулезе, леченном изониазидом или деоксипиридоксином, было менее эффективно в нормализации метаболизма триптофана (Price, Brown, Larson, 1957).

Введение больших доз пиридоксина per os или внутримышечно снижало выделение кинуренина при триптофановой нагрузке у больных ревматоидными артритами (Bett, 1962). Хотя тип нарушения метаболизма триптофана у больных порфирией, шизофренией и различными формами психозов, обследованных Price и сотрудниками (1959), указывает на функциональный дефицит пиридоксина, введение последнего таким больным не дало ни биохимического, ни клинического улучшения в нарушенном метаболизме триптофана.

Сравнительно мало изучена роль витаминов группы В в метаболизме серотонина. Однако, вероятно, рибофлавин и пиридоксин принимают участие в деятельности ферментов, ответственных за биосинтез и биотрансформацию серотонина. Так, Buzard и Hytch (1957) обнаружили повышение активности 5-ОТД в гомогенатах почек крысы при добавлении фосфопиридоксаля или фосфопиридоксамина к гомогенатам, а также при кормлении крыс пиридоксином. Авторы полагают, что витамин B_6 является коферментом 5-ОТД. Витамины B_2 и B_6 также оказывают влияние на активность МАО, при этом их функция, по-видимому, взаимосвязана. Hawkins (1952) установил снижение активности МАО в печени крыс при дефиците рибофлавина. Однако витамин B_2, вероятно, не функционирует в качестве коэнзима МАО, так как полное восстановление энзиматической активности МАО наступает только через несколько дней после возмещения дефицита рибофлавина. Hawkins высказывает предположение, что витамин B_2, может быть, включается в биосинтез МАО (1952). Sourkes (1958) подтвердил данные Hawkins в отношении снижения активности МАО в печени крыс в отсутствие витамина B_2 и показал, что дефицит витамина B_6 не снижает активности МАО, а в некоторых случаях даже повышает ее. Одновременная недостаточность в рибофлавине и пиридоксине снижает в меньшей степени активность

МАО в печени крыс, чем дефицит только витамина B_2. Другими словами, дефицит пиридоксина ограничивает снижение активности МАО, вызываемое недостатком рибофлавина.

Тенденция к увеличению активности МАО при дефиците B_6 становится определенной при двойном недостатке B_2 и B_6. Sourkes (1958) выдвигает две гипотезы о роли витамина B_6 в отношении МАО:

1) может быть, пиридоксин имеет отношение к выхождению рибофлавина из тканей, и скорость исчезновения витамина B_2 снижается при недостатке витамина B_6;

2) вполне возможна необходимость пиридоксина в терминальном метаболизме МАО. Может быть, дефицит витамина B_6 в тканях, содержащих МАО, замедляет деградацию энзима, так что близкие к норме уровни МАО продолжают устойчиво держаться. Данные клинических наблюдений указывают, что введение больным туберкулезом и ревматизмом, леченным изониазидом, витамина B_6 через рот или внутримышечно возвращает к норме повышенный катаболизм серотонина (McKusick, Hus, 1961) и нормализует блокированный метаболизм кинуренина при ревматизме и туберкулезе.

На основании изложенного мы позволяем себе высказать предположение: может быть, нарушения в содержании витаминов B_2 и B_6, наступающие в организме больного при инфекционном процессе (как под действием микроорганизмов, так и вследствие метаболических сдвигов в макроорганизме), влекут за собой нарушение в балансе двух путей метаболизма триптофана (первый через кинуренин до никотиновой кислоты, второй — через серотонин до 5-ОИУК), приводя тем самым к перевесу серотонинового пути метаболизма. Об этом косвенно говорят такие факты, что серотонин и адреналин являются сильными ингибиторами триптофанпирролазной системы (Frieden, Westmark, Schor, 1961). Как уже указывалось, при бактериальной интоксикации происходит повышение уровня серотонина и адреналина в организме (З. А. Попененкова, П. А. Свинкина, 1953; З. А. Попененкова, 1956, 1961). Аминокислоты и их дериваты могут быть ингибиторами кинурениназа, вероятно, благодаря перемещению пиридоксальфосфата (Jakoby, Bonner, 1953). Повышенное количество ксантуреновой и кинуре-

новой кислот и кинуренина может вызвать торможение кинурениназы за счет связывания пиридоксальфосфата (Dyer, Horris, 1961). Сам триптофан тормозит метаболизм антраниловой кислоты, угнетая, по-видимому, фермент, необходимый для стадии, предшествующей антраниловой кислоте (Doy, Pittard, 1960).

Таким образом, фазный характер изменения уровня серотонина в организме при бактериальной интоксикации зависит от очень многих причин. Вероятно, здесь могут играть роль и такие факторы, как серотонинпексическая способность сыворотки крови, которая может изменяться подобно гистаминпексическому эффекту (И. В. Домарадский, В. И. Крупенина, 1963), а также концентрация токсических продуктов бактерий, скорость их введения или образования и продолжительность их действия в организме (Dawis, Meeker, 1961).

ГЛАВА 2

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО И ЭНДОГЕННОГО СЕРОТОНИНА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ИНФЕКЦИИ

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО 5-ОКСИТРИПТОФАНА И СЕРОТОНИНА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ И ИНФЕКЦИЮ

5-Окситриптофан (5-ОТП) и серотонин оказывают благоприятный терапевтический эффект при некоторых патологических состояниях. В частности, установлено защитное действие 5-ОТП, серотонина и его производных при лучевых поражениях (П. Г. Жеребченко, Е. С. Головчинская и др., 1960; П. Г. Жеребченко, Н. Н. Суворов, В. Р. Шашков и др., 1961; П. Г. Жеребченко, Н. Н. Суворов, 1962; И. Г. Красных, П. Г. Жеребченко, В. С. Мурашева и др., 1962; Van den Brenk, 1958; Langendorff et al., 1959; Melching, Jaques et al., 1961; Maggiora, Brun, 1963; Vittorio, Wight, Sinnott, 1963). Е. Ч. Пухальская с соавторами (1960, 1961) показала, что эндогенный и экзогенный серотонин тормозит рост перевиваемой опухоли.

О влиянии 5-окситриптофана и серотонина на бактериальную интоксикацию и инфекцию имеются несколько противоречивые данные. Shimamoto, Inoue, Koizumi и др. (1958); Shimamoto, Inoue, Konishi и др. (1959) высказали предположение, что эндогенный серотонин в момент своего особождения из тромбоцитов повышает токсичность дизентерийного эндотоксина. Gordon и Lipton (1957, 1960) сообщили о снижении смертности мышей при внутрибрюшинном введении очищенного эндотоксина из Escherichia coli после предварительного подкожного введения мышам 1 мг/кг веса тела серотонина. Защитный эффект серотонина повышался, если мышам одновременно с серотонином вводили вещество F, которое само по себе не оказывало эффекта на смерт-

ность. Lasker и Fox (1960) подтвердили защитное действие серотонина на мышей против летального эффекта эндотоксина Escherichia coli (Difco).

По данным Des Prez, Fallon и Hook (1961), 5-ОТП снижает токсическое действие эндотоксина Escherichia coli на мышей, делая мышей менее чувствительными к летальному действию эндотоксина. В то же время установлено, что токсические продукты различных микроорганизмов, как, например, коклюшная вакцина (Bovet, Kohn et al., 1958) и живая культура чумных микробов (А. Г. Кратинов, М. А. Максименко, 1956; А. Г. Кратинов, 1959), увеличивают чувствительность животных к гистамину и серотонину (Preston, 1959).

Kind (1957) отмечал, что у мышей, предварительно получавших коклюшную вакцину, в момент наступления пика в повышении чувствительности к гистамину LD_{50} серотонина снижалась до 12,6 мг/кг веса тела, тогда как у контрольных мышей LD_{50} серотонина составляла 602 мг на 1 кг веса тела. Munoz и Greenwald (1957); Munoz (1957) обнаружили также повышение чувствительности белых мышей к серотонину после обработки последних коклюшной вакциной.

На основании своих разносторонних исследований Sanyal и West пришли к выводу, что хотя крысы, обработанные коклюшной вакциной или другими антигенами, становятся менее устойчивыми к экзогенному гистамину и особенно к экзогенному серотонину (1957, 1958), однако введение коклюшной вакцины не изменяет содержание гистамина и серотонина в тканях и не увеличивает выделение гистамина с мочой крыс (1958, 1958а). В то же время у морских свинок и у кроликов гистамин и серотонин играют определенную роль в развитии анафилактического шока (1958б), вызванного бактериальными эндотоксинами или антигенами другой природы.

З. А. Попененкова с сотрудниками (1962) проводила исследования по определению влияния экзогенных 5-ОТП и серотонина на течение и исход экспериментальной пневмококковой инфекции и брюшнотифозной интоксикации. 5-ОПТ и серотонин вводили внутримышечно: первый — в дозе 20 мг на 1 кг веса тела раз в сутки в течение 3 суток, второй — в дозе 0,5 мкг на 1 кг веса тела 3 раза в день в течение 5 дней. Первая инъекция препаратов была сделана за 24 часа до заражения

пневмококком, вторая инъекция 5-ОТП и четвертая инъекция серотонина были произведены одновременно с заражением пневмококком (табл. 5).

Из приведенных в табл. 5 данных следует, что 5-ОТП и серотонин снижают гибель животных от пневмококковой инфекции. В течение первых 3 суток развития пневмококковой инфекции в группе, леченной 5-ОТП, погибло 26,6% животных, в группе, леченной серотонином,—36,6%, тогда как в контрольных, нелеченых группах погибло соответственно 56,6 и 60%. Выживаемость крыс, леченных 5-ОТП и серотонином, была выше более чем в 2 раза по сравнению с нелеченными животными.

Наблюдения за развитием местной воспалительной реакции (табл. 6) показали, что в первые 24 часа 5-ОТП несколько усиливал, а серотонин тормозил развитие воспалительного процесса вокруг места введения пневмококка. Через 48 часов местная воспа-

Таблица 5

Влияние 5-окситриптофана и серотонина на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Препарат	Летальность (%) в различные сроки (в сутках)										Выживаемость (в %)
	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	9-е	10-е			
5-окситриптофан и пневмококк											
Пневмококк	4/30(13,3)	4/30(13,3)	3/30(10)	1/30(3,3)	—	1/30(3,3)	—	—			17/30(56,7)
	10/30(33,3)	7/30(23,3)	3/30(10)	2/30(6,7)	1/30(3,3)	—	—	—			7/30(23,3)
Серотонин	4/30(13,3)	7/30(23,3)	3/30(10)	—	—	—	—	—			16/30(53,3)
Пневмококк	13/30(43,3)	5/30(10)	3/30(10)	—	—	—	1/30(3,3)	1/30(3,3)			7/30(23,3)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте. В скобках — процент летальности (или выживаемости).

пневмококком, вторая инъекция 5-ОТП и четвертая инъекция серотонина были произведены одновременно с заражением пневмококком (табл. 5).

Из приведенных в табл. 5 данных следует, что 5-ОТП и серотонин снижают гибель животных от пневмококковой инфекции. В течение первых 3 суток развития пневмококковой инфекции в группе, леченной 5-ОТП, погибло 26,6% животных, в группе, леченной серотонином,—36,6%, тогда как в контрольных, нелеченых группах погибло соответственно 56,6 и 60%. Выживаемость крыс, леченных 5-ОТП и серотонином, была выше более чем в 2 раза по сравнению с нелеченными животными.

Наблюдения за развитием местной воспалительной реакции (табл. 6) показали, что в первые 24 часа 5-ОТП несколько усиливал, а серотонин тормозил развитие воспалительного процесса вокруг места введения пневмококка. Через 48 часов местная воспа-

Таблица 5

Влияние 5-окситриптофана и серотонина на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Препарат	Летальность (%) в различные сроки (в сутках)								Выживаемость (в %)
	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е	9-е	10-е	
5-окситриптофан и пневмококк	4/30(13,3)	4/30(13,3)	3/30(10)	1/30(3,3)	—	1/30(3,3)	—	—	17/30(56,7)
Пневмококк	10/30(33,3)	7/30(23,3)	3/30(10)	2/30(6,7)	1/30(3,3)	—	—	—	7/30(23,3)
Серотонин	4/30(13,3)	7/30(23,3)	3/30(10)	—	—	—	—	—	16/30(53,3)
Пневмококк	13/30(43,3)	5/30(10)	3/30(10)	—	—	—	1/30(3,3)	1/30(3,3)	7/30(23,3)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте. В скобках — процент летальности (или выживаемости).

Таблица 6

Влияние 5-окситриптофана и серотонина на развитие местной воспалительной реакции при экспериментальной пневмококковой инфекции

Местная воспалительная реакция	Количество животных на 1-е сутки		Количество животных на 2-е сутки	
	пневмококк +5-окситриптофан	пневмококк	пневмококк +5-окситриптофан	пневмококк
Нет реакции	2	7	4	3
+	5	7	6	4
++	13	10	8	5
+++	10	6	8	5
++++	—	—	—	3
	пневмококк +серотонин	пневмококк	пневмококк +серотонин	пневмококк
Нет реакции	1	—	—	—
+	11	4	8	2
++	10	9	6	9
+++	6	7	6	4
++++	2	10	6	2

Условные обозначения: +гиперемия размером с 3-копеечную монету и инфильтрат размером с горошину; ++ инфильтрат размером с боб; +++ инфильтрат размером с грецкий орех; ++++ инфильтрат охватывает бок, паховую область, нижнюю конечность.

лительная реакция у большей части животных, леченных 5-ОТП, оставалась без изменений, а у некоторых крыс подвергалась обратному развитию, в то время как у контрольных животных усиливалась. У большей части животных, получивших серотонин, дальнейшее развитие местного воспаления шло так же, как у животных контрольной группы, у некоторых оно было более интенсивным.

Необходимо было выяснить, не связано ли благоприятное действие 5-ОТП и серотонина на течение и исход пневмококковой инфекции с их антибактериальными свойствами по отношению к пневмококку. В литературе имеется указание, что l-триптофан, предшественник 5-ОТП и серотонина, оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие на туберкулезные микобактерии (Kader, Zaki, 1958).

Результаты опытов по изучению действия l-триптофана, 5-ОТП и серотонина на размножение пневмококковой культуры in vitro показали, что ни один из препаратов в концентрации (l-триптофана и 5-ОТП — 530 мкг/мл, серотонин — 10 мкг/мл среды), которая приближалась к дозе, используемой в опытах на животных, не оказал тормозящего действия на развитие пневмококка I типа. Через 3 часа и в более поздние сроки после инкубации в термостате при 37° в опытных пробирках пневмококковая культура росла так же, как и в среде, не содержащей препарата.

Таким образом, введенные извне серотонин и 5-ОТП оказывают благоприятное действие на течение и исход экспериментальной пневмококковой инфекции крыс, снижая летальность зараженных животных более чем в 2 раза. По-видимому, этот эффект препаратов связан с их действием на макроорганизм, а не на возбудитель инфекции. Можно предположить, что механизм этого действия многосторонен, так как серотонин оказывает стимулирующее влияние на систему гипоталамус — гипофиз — надпочечники (Moussatché, Pereira, 1957; Bois, Selye, 1955; Halberg, 1954; Kitay, Holub, Jailer, 1959; Quay, Halevy, 1962; Rosenkrantz, Laferte, 1960; Verdesca, Westermann et al., 1961), играющую первостепенную роль в патогенезе инфекционного процесса и может вмешиваться в деятельность ферментных систем, катаболизирующих триптофан (стр. 123).

Различие в действии серотонина и 5-ОТП на местную воспалительную реакцию можно объяснить различием во времени концентраций серотонина в крови и тканях, которые создавались при данном методе введения этих препаратов. Введение серотонина приводило к повышению уровня серотонина в крови и спазму сосудов, что могло оказывать тормозящее влияние на развитие воспалительной реакции в первые сутки. Введение 5-ОТП вызывало расширение периферических сосудов (Bogdanski, Weissbach, Udenfriend, 1958) и повышало уровень серотонина в коже и центральной нервной системе, что могло способствовать развитию местной воспалительной реакции.

При изучении влияния 5-ОТП и серотонина на течение и исход брюшнотифозной интоксикации (З. А. Поленова, Т. Н. Завенягина, 1962) дозы и порядок введения

препаратов были такими же, как и при экспериментальной пневмококковой инфекции, за исключением того, что их вводили в течение 2 дней.

Лечение кроликов 5-ОТП и серотонином (табл. 7) оказало отрицательное действие, ускорив гибель животных от брюшнотифозной интоксикации.

Таблица 7

Влияние 5-окситриптофана и серотонина на летальность кроликов при брюшнотифозной интоксикации

Препарат	Летальность в различные сроки, (%)				
	0—1½ часа	1½—3 часа	3—6 часов	6—11 часов	в конце 1-х суток
5-окситриптофан и брюшнотифозная вакцина	—	1/10 (10)	5/10 (50)	3/10 (30)	1/10 (10)
Брюшнотифозная вакцина	—	—	1/10 (10)	4/10 (40)	5/10 (50)
Серотонин и брюшнотифозная вакцина	4/10 (40)	—	2/10 (20)	4/10 (40)	—
Брюшнотифозная вакцина	—	—	3/10 (30)	4/10 (40)	3/10 (30)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности.

В первые 1½ часа после введения брюшнотифозной вакцины погибло 40% животных, леченных серотонином, тогда как все контрольные кролики были живы. За первые 6 часов от брюшнотифозной интоксикации погибло в 6 раз больше животных, леченных 5-ОТП и в 2 раза больше животных, леченных серотонином, чем соответствующих контрольных кроликов. В течение 11 часов в группе, леченной 5-ОТП, пало 90 животных, в группе, леченной серотонином, — 100%, тогда как в контрольных группах пало соответственно 50 и 70% животных.

Отрицательное влияние серотонина и 5-ОТП на летальность животных при брюшнотифозной интоксикации, возможно, связано с усилением чувствительности животных к брюшнотифозному эндотоксину под действием серотонина. Это согласуется с результатами Shimamoto

и его сотрудников, полученными с дизентерийным эндотоксином (Shimamoto, Yamazaki, Sagawa a. oth., 1958; Schimamoto, Inoue, Konishi, Iwahara, 1959).

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Применение ингибиторов моноаминоксидазы в клинике

Ингибиторы моноаминоксидазы нашли широкое клиническое применение. Наиболее часто их используют при сердечно-сосудистых и нервно-психических расстройствах.

Мы не касаемся подробно вопроса о патогенезе сердечно-сосудистых поражений, о роли в нем биогенных аминов и о механизме действия ингибиторов МАО при этих поражениях, так как вопрос этот очень сложен, противоречив, в нем много неясного. Экспериментальные исследования указывают, что биогенные амины, по-видимому, имеют отношение к поражениям сердечно-сосудистой системы (Halpern, Morard, Drudi-Baracco, 1962; Shimamoto, Fujita, Shimura a. oth., 1958, 1959; Shimamoto, Yamazaki, Fujita a. oth., 1959; Shimamoto, Yamazaki, Inoue a. oth., 1960) и ингибиторы МАО оказывают положительное действие при этих нарушениях (Arora, Sivappa, 1962; Fabre, Rudharat, Michel a. oth., 1962; Shimamoto, Yamazaki, Inoue a. oth., 1960; Shimamoto, Ishioka и Fujita, 1962; Pletscher, Gey, Thölen, 1960). В то же время некоторые исследователи (см. стр. 56 и 60) считают, что эффект ингибиторов МАО на кровяное давление и сердечную деятельность не связан с их свойством угнетать МАО.

В литературе имеются сообщения о положительном применении при стенокардии: терсавида (Heglin, Lüthy, Isler, Forster, 1960; Grant, 1960; Varkoyi, 1961; Gerbaux, Lenegre, 1960; Cahen, Finas, Froment, 1960), ипрониазида (Cahen, Ch. Finas, R. Froment, 1960; Gerbaux, Lenegre, 1960), ниаламида (ниамид) (Allanby, Cox, Maclean, Price a. oth., 1961), изокарбоксазида (Goldberg, Horwitz, Sjoerdsma, 1962; Oblath, Griffith, 1960), пивалоилбензигидразина (Oblath, Griffith, 1960) и некоторых других ингибиторов МАО (Griffith, 1960;

Oblath, Griffith, 1960; Rivier, Duchosal, 1961), при гипертонии: ниаламида (Brest, Duarte, Moyer, 1960; Морими-цу, Кагэура и др., 1962), ипрониазида и других производных гидразина (JB—516, R_0—1038) (Maxwell, Bernstein, Roth a. oth., 1960; Isialo, 1960; Riser, Geraud, Gayral a. oth., 1960), изокарбоксазида (Riser, Geraud, Gayral, 1960), гуанетидина (2-октагидро-L-азоцинил-этилгуанидин сульфат, Su 5864) (Page, Dustan, 1959).

Для лечения больных с хроническими депрессивными состояниями нашли успешное применение ипрониазид (В. М. Банщиков, Г. В. Столяров, 1961; Bailev, Bucci, Gosline et al., 1959; Riser, Geraud, Gayral, Turnin, 1960; Pare, Sandler, 1959; Iisalo, 1960; Tobin, Plante, Kupski, 1959; Kiloh, Child, Latner, 1960; Lauer, Inskip, Bernshohn, Zeller, 1958; Prange, 1960), фенелзин (нардил, W-1544) (Harris, Robin, 1960; Bailev, Bucci, Gosline et al., 1959), изокарбоксазид и ниаламид (Riser, Geraud и др., 1960), катрон (JB-516) (Baliev, Bucci, Gosline, 1959), гидразин-2-октан (Delay, Deniker a. oth., 1962), этриптамин (Robie, 1961). Ипрониазид и другие производные гидразина дают улучшение при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта, преимущественно невротического характера (J. Weiss, S. Weiss, B. Weiss, 1959), при черепно-мозговых травмах (Nowlis, 1959), при ревматоидных артритах (Scherbel, Harrison, 1959).

В основном лечебный эффект ингибиторов МАО выражается, по мнению Scherbel (1961), в увеличении психомоторной активности, блокирующем действии на некоторые участки автономной нервной системы, результатом чего является гипотензия, связанная с положением тела (постуральная гипотензия), понижении потливости ладоней, понижении порога некоторых типов боли и ускорении заживления ран и повреждений мезенхимальной ткани, таких, как язвы, фистулы, синусы. Ингибиторы МАО оказывают потенцирующее действие на другие, не имеющие к ним отношения лекарства: анестезирующие вещества, барбитураты, кортикостероиды, ганглиоблокирующие средства: морфин, атропин и 4-аминоквинолиновые вещества.

Ингибиторы МАО при длительном применении могут оказывать неблагоприятные побочные действия. При лечении ипраниазидом отмечены следующие побочные

симптомы: головокружение, головные боли, бессонница гипотензия, брадикардия, токсическое действие на мышцу сердца, запоры, задержка воды в организме, задержка мочи, нарастание веса, импотенция (Pare, Sandler, 1959; Gerbaux, Lenegre, 1960; Mond, Mack, 1960), желтуха (Popper, 1958), некроз печени (Popper, 1959; Pare, Sandler, 1959). Терсавид вызывает головокружение, гипотензию, запоры, рвоту, изжогу (Gerbaux, Lenegre, 1960; Grant, 1960), ниаламид — анорексию и истероидные симптомы (Моримицу, Кагэура и др., 1962), бенактизин — расстройство психики, галлюцинации (Yojtechovsky, Vitek и др., 1958).

При экспериментальном изучении длительного применения терапевтических или токсических доз ингибиторов МАО были обнаружены явления токсического действия препаратов на различные ткани и органы лабораторных животных.

Ипрониазид, фенелзин, фенилизопропилгидразин (катрон, JB-516), гептилгидразин, тетрагидронафтилгидразин, инданилкарбэтоксигидразин, применявшиеся в различных дозах в течение 3—6 месяцев, вызывали у собак нарушения со стороны центральной нервной системы, анемию (ипрониазид в дозе 25 мг/кг веса тела вызывал резко выраженную гемолитическую анемию). При гистологическом исследовании были обнаружены отеки и дегенеративные изменения в нижних оливах, ядрах крыши мозжечка и подкорковом белом веществе мозга, вызванных перечисленными выше производными гидразина, за исключением ипрониазида. Последний оказался наименее токсичным (при введении 10 мг/кг веса тела в течение 6 месяцев у собак не было токсических симптомов). Собаки значительно чувствительнее крыс и кошек к этим соединениям (Noel, Palmer, 1962). Длительное введение им JB-516 и JB-835 (фенилизобутилгидразин) приводило к симметричному двустороннему поражению нижних олив (вакуолизация цитоплазмы), грушевидной доли (макроскопически напоминающее инфаркт), к дегенеративным изменениям в семенниках и явлениям гемолиза. У кошек, кроликов и обезьян указанные препараты таких поражений в центральной нервной системе не давали (Highman, Maling, 1962; Maling, Highman, Spector, 1962). Гистологическое и гистохимическое исследование печени, сердца и головного мозга кроликов

позволило обнаружить в печеночных клетках после острого отравления ипрониазидом (внутривенно 450 мг/кг веса тела) значительное уменьшение содержания РНК, после хронического (12 мг/кг веса тела в день в течение 30 дней) — уменьшение количества хондриом (Hojman, Lemberg, de Palel, Rubin, 1962). Пероральное введение кроликам терсавида (8—37 мг/кг в день в течение 4 недель) вызывало у некоторых животных набухание и незначительное увеличение содержания жира в клетках печени. При введении этого препарата крысам (60—220 мг/кг в день в течение 3 месяцев) отмечено несущественное замедление роста животных, небольшое ускорение распада эритроцитов и умеренная анемия. Поражения печени крыс наблюдались только при употреблении ударных доз терсавида, превышающих в 12 раз таковые для человека (Läuppi, Piller, 1960).

Интересно отметить, что предварительное кормление препаратом высушенной щитовидной железы повышает чувствительность крыс к ингибитору МАО — хлоргидрат N-метил-N-бензил-2-пропиниламину (Carrier, Buday, 1961).

Влияние ингибиторов моноаминоксидазы на бактериальную интоксикацию и инфекцию

Изучение эффекта ингибиторов МАО на течение и исход интоксикации, вызванной бактериальными эндотоксинами, или бактериальной инфекции представляет большой интерес как для теории, так и для практики медицины в отношении:

1) выяснения роли серотонина в патогенезе инфекционного процесса;

2) выяснения влияния ингибиторов МАО на инфекцию и антибиотикотерапию.

Выше указывалось, что в процессе бактериальной интоксикации и бактериальной инфекции происходит фазное изменение содержания серотонина с резким нарастанием количества биогенного амина в крови и в органах в момент разгара инфекционного процесса (см. стр. 100—104). Экзогенный серотонин и 5-окситриптофан (5-ОТП) увеличивают чувствительность животных к бактериальному эндотоксину, но наряду с этим повыша-

ют выживаемость животных при экспериментальной пневмококковой инфекции (см. стр. 127). В связи с этим важно выяснить, как повлияет на течение бактериальной интоксикации или инфекции повышение уровня эндогенного серотонина в организме, созданное при помощи ингибиторов МАО.

С другой стороны, ингибиторы МАО нашли широкое применение в клинике сердечно-сосудистых, нервно-психических, ревматоидных заболеваний (см. стр. 131), т. е. заболеваний, при которых инфекционный возбудитель может играть роль в этиологии или в осложнениях. Поэтому чрезвычайно важно выяснить, не влияет ли лечение ингибиторами МАО на чувствительность организма к инфекционному началу и к антибиотикам, т. е. не изменяется ли химиотерапевтический эффект антибиотиков под действием этих соединений.

К сожалению, до сих пор в литературе встречается очень мало сообщений, посвященных изучению этих вопросов. Данные, с которыми нам удалось ознакомиться противоречивы, хотя большинство исследователей склоняется к отрицательному действию ингибиторов МАО на организм при бактериальной интоксикации.

Davis, Brown, Meeker и др. (1962) указывают, что ингибиторы МАО: β-фенил-изопропилгидразин (PIH, в дозе 10 мг/кг за 2 часа до эндотоксина), 1-(2-[бензилкарбамил] этил)-2-изоникотиноил-гидразин (ниаламид в дозе 20 мг/кг за 18 часов до эндотоксина), N.N-диметил-2-фенилциклопропиламин-гидрохлорид (SKF-556, в дозе 10 мг/кг за 8 часов до эндотоксина) при интраперитонеальном введении защищали мышей от LD_{50} эндотоксина Escherichia coli, введенного тем же путем. Des Pres, Fallon и Hook (1961) наблюдали повышение чувствительности мышей, предварительно обработанных PIH (внутрибрюшинно или подкожно), к летальному действию эндотоксина Escherichia coli, введенному внутрибрюшинно или внутривенно через 30—90 минут после ингибитора МАО.

Lasker и Fox (1960) не обнаружили защитного действия ипрониазида и аминогуанидина на мышей против эндотоксина Escherichia coli. Однако, по данным Halpern, Neven, Braneles и Drudi-Baracco (1962), ипрониазид и фенипразин не препятствуют защитному действию резерпина в отношении анафилактического шока у мы-

шей, вызванного введением убитых нагреванием коклюшных палочек.

Shimamoto, Inoue, Koizumi и др. (1958) установили, что ипрониазид, введенный per os в дозе 75 мг/кг за 2 часа до внутривенной инъекции сублетальной дозы дизентерийного эндотоксина из Schigella flexneri, значительно усиливал токсическое и летальное действие эндотоксина на кроликов: 50% животных погибли в течение 12 часов, у 50% переживших животных обнаружена атаксическая походка, которая сохранялась даже через 48 часов. В контрольной группе все кролики жили более 48 часов и не имели длительных реакций на токсическое действие эндотоксина.

Ипрониазид, введенный в дозе 100 мг/кг веса тела за 24 часа до липополисахарида из Salmonella abortus equi, усиливал пирогенный эффект последнего на кроликов (Göing, 1959).

З. А. Попеченковой (1965) было также обнаружено, что ипразид (наш отечественный препарат, аналог ипрониазида) при введении через рот в дозе 75 мг на 1 кг веса тела за 2 часа до внутривенного введения убитой нагреванием брюшнотифозной вакцины утяжелял течение брюшнотифозной интоксикации, ускорял гибель и снижал выживаемость кроликов (табл. 8).

Из приведенных в табл. 8 данных следует, что в течение первых 6 часов после введения брюшнотифозной вакцины в группе, получавшей ипразид, погибло 66,6% животных, тогда как в контрольной — только 6,7% животных; в течение 10 часов после введения брюшнотифозной вакцины в первой группе погибло 86,6%, во второй — 46,7%. При обработке животных ипразидом была 100% летальность, в контроле 20% животных выжили. Эти данные согласуются с результатами, полученными З. А. Попеченковой в опытах также с экзогенными серотонином и 5-ОТП (1962), введение которых ускоряло гибель животных при брюшнотифозной интоксикации, и позволяют автору прийти к заключению, что серотонин играет, по-видимому, отрицательную роль при интоксикации, вызванной бактериальными эндотоксинами, повышая, очевидно, чувствительность животных к эндотоксинам. Следует отметить, что ипрониазид увеличивает чувствительность животных и к токсическому действию серотонина, значительно снижая величину LD

последнего (Billa, Valzelli, 1958), а это также может являться одной из причин ускорения гибели животных от эндотоксиновой интоксикации при предварительном введении ингибиторов МАО.

В литературе не имеется прямых указаний относительно влияния ингибиторов МАО на инфекционный процесс. Различные производные гидразидов изоникотиновой кислоты (ипрониазид, изониазид и другие) вошли в арсенал средств при лечении различных форм туберкулеза (Bricepo, 1960). Некоторые авторы (Coates, Brickman, Meade, 1954) сообщают о токсическом действии гидразидов изоникотиновой кислоты при лечении легочного туберкулеза. В ряде случаев у больных туберкулезом, леченных изониазидом, появлялся ревматоидный синдром: тендениты, боли в суставах, ограничение подвижности суставов и т. д. (McKusick, Hsu, 1961). Вероятно, это было связано в какой-то мере с дефицитом витамина B_6 в организме, созданном применением ингибитора МАО, так как введение больным оптимальных доз пиридоксина снимало эти боли. Иногда у больных отмечались психические реакции (H. Greuel, E. L. Schäfer, 1961).

При изучении влияния изониазида на экспериментальный туберкулез роговицы мы-

Таблица 8

Влияние ипразида на летальность кроликов при брюшнотифозной интоксикации

Группа животных	Летальность (в %) через						Выживаемость в (%)
	0—2 часа	2—3 часа	3—6 часов	6—10 часов	10—15 часов	15—22 часа	
Получавшая ипразид	5/15(33,3)	—	5/15(33,3)	3/15(20)	—	2/15(13,4)	—
Контрольная	—	1/15(6,7)	—	6/15(40)	—	5/15(33,3)	3/15(20)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших), в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

последнего (Billa, Valzelli, 1958), а это также может являться одной из причин ускорения гибели животных от эндотоксиновой интоксикации при предварительном введении ингибиторов МАО.

В литературе не имеется прямых указаний относительно влияния ингибиторов МАО на инфекционный процесс. Различные производные гидразидов изоникотиновой кислоты (ипрониазид, изониазид и другие) вошли в арсенал средств при лечении различных форм туберкулеза (Briceno, 1960). Некоторые авторы (Coates, Brickman, Meade, 1954) сообщают о токсическом действии гидразидов изоникотиновой кислоты при лечении легочного туберкулеза. В ряде случаев у больных туберкулезом, леченных изониазидом, появлялся ревматоидный синдром: тендениты, боли в суставах, ограничение подвижности суставов и т. д. (McKusick, Hsu, 1961). Вероятно, это было связано в какой-то мере с дефицитом витамина B_6 в организме, созданном применением ингибитора МАО, так как введение больным оптимальных доз пиридоксина снимало эти боли. Иногда у больных отмечались психические реакции (H. Greuel, E. L. Schäfer, 1961).

При изучении влияния изониазида на экспериментальный туберкулез роговицы мы-

Таблица 8

Влияние ипразида на летальность кроликов при брюшнотифозной интоксикации

Группа животных	Летальность (в %) через						Выживаемость в (%)
	0—2 часа	2—3 часа	3—6 часов	6—10 часов	10—15 часов	15—22 часа	
Получавшая ипразид	5/15(33,3)	—	5/15(33,3)	3/15(20)	—	2/15(13,4)	—
Контрольная	—	1/15(6,7)	—	6/15(40)	—	5/15(33,3)	3/15(20)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших), в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

шей (Robson, Didcock, 1956) было показано, что обработка мышей изониазидом не оказывала влияния на начальную инвазию туберкулезных микобактерий в клетках роговицы, но препятствовала размножению микробов в клетках в течение лечения препаратом (в среднем 28 дней) и появлению повреждений в роговице. После прекращения лечения препаратом микробы начали размножаться, и в роговице появлялись повреждения после латентного периода, который был продолжительнее при более высоких дозах препарата. Интересно отметить, что у мышей, леченных изониазидом, не возникало иммунитета к повторному внутрироговичному заражению туберкулезной палочкой, наряду с этим, обработка высокими дозами изониазида в течение 50 дней не влияла на вирулентность туберкулезных микобактерий, оставшихся в роговице после прекращения лечения.

Вполне вероятно, что одной из причин бактериостатического действия изониазида на туберкулезную микобактерию является его способность угнетать МАО бактерий. По данным Г. Н. Першина и В. В. Несвадьбы (1963), МАО сапрофита B_5 (Mycobacterium n. spec.) сходна по своим свойствам с МАО животного происхождения, и ее активность подавляется такими ингибиторами, как ипразид и β-фенилизопропилгидразин. Сообщений об экспериментальном изучении влияния ингибиторов МАО на течение и исход других инфекционных заболеваний нам не встретилось.

З. А. Попененкова изучала влияние ипразида — ингибитора МАО продолжительного действия и индопана — ингибитора МАО быстрого и сравнительно короткого действия на течение и исход пневмококковой инфекции. Ипразид (в дозе 75 мг/кг веса тела внутрибрюшинно за 24 часа до внутрикожного заражения пневмококком, одновременно с пневмококком и через 24 часа после заражения пневмококком) усиливал развитие местной воспалительной реакции у крыс, зараженных пневмококком (З. А. Попененкова, 1965). Через 2 суток после введения пневмококка у 13 из 17 крыс, оставшихся в живых, воспалительные инфильтраты охватывали всю правую половину тела, а в контрольной группе только у 2 из 27 крыс отмечалась аналогичная по интенсивности воспалительная реакция. Введение резерпина крысам, предварительно обработанным ипразидом, несколь-

ко снижало эффект ипразида усиливать развитие местной воспалительной реакции у крыс, зараженных пневмококком (табл. 9).

Таблица 9

Влияние ипразида на развитие местной воспалительной реакции крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Местная воспалительная реакция	Количество животных					
	1-е сутки			2-е сутки		
	ипразид+пневмококк	ипразид+резерпин+пневмококк	пневмококк	ипразид+пневмококк	ипразид+резерпин+пневмококк	пневмококк
Нет реакции	6	4	2	—	2	2
+	7	9	15	2	5	12
++	16	9	7	—	3	5
+++	1	8	6	2	8	6
++++	—	—	—	13	6	2

Условные обозначения: + гиперемия размером с 3-копеечную монету и инфильтрат размером с горошину; ++ инфильтрат размером с боб; +++ инфильтрат размером с грецкий орех; ++++ инфильтрат охватывает бок, паховую область, нижние конечности.

Ипразид утяжелял течение пневмококковой инфекции у крыс и ускорял их гибель (табл. 10).

В течение первых 3 суток после заражения пневмококком в группе, получавшей ипразид, погибло 93,3% животных, а в контрольной — только 46,7%. Из 30 крыс первой группы выжила только одна, в контрольной группе — 8 крыс.

Лечение резерпином после предварительного введения ипразида в значительной степени препятствовало летальному действию ингибитора МАО на крыс при пневмококковой инфекции. Если в первой группе на 2-е сутки заболевания погибло 43,3%, а на 3-и — 93,3% животных, то во второй — соответственно только 20 и 53,3%. Выживаемость во второй группе животных была в 10 раз выше, чем в первой.

Итак, в опытах с пневмококковой инфекцией применение ипразида снижало выживаемость крыс. З. А. Пепенковой (1961) было показано, что у крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции значительно повышается уровень серотонина в крови и в органах. Вве-

Таблица 10

Влияние ипразида на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Группа животных	Летальность (в %) на:				Выживаемость (в %)
	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	
Первая (получившая ипразид)	13/30(43,3)	15/30(50)	1/30(3,3)	—	1/30(3,3)
Вторая (получившая ипразид и резерпин)	6/30(20)	10/30(33,3)	4/30(13,3)	—	10/30(33,3)
Третья (контрольная)	3/30(10)	11/30(36,7)	7/30(23,3)	1/30(3,3)	8/30(26,7)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших), в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

дение ипразида задерживает разложение эндогенного серотонина ферментом МАО и тем самым способствует еще большему накоплению его в организме, пораженном пневмококковой инфекцией. Это обстоятельство, по-видимому, оказывает отрицательное влияние на течение и исход инфекционного процесса. Данные результаты, казалось бы, находятся в некотором противоречии с результатами, полученными З. А. Попененковой и др. (1962) в опытах с экзогенными серотонином и 5-окситриптофаном, введение которых повышало устойчивость крыс к пневмококковой инфекции.

Однако нельзя проводить полной аналогии между действием и судьбой в организме экзогенного и эндогенного биогенного амина. Известно, что введенный извне серотонин довольно быстро вовлекается в обмен в нормальном организме и в значительной части выводится в виде 5-ОИУК или других продуктов обмена в зависимости от вида животного (V. Erspamer, 1955).

При повышении содержания серотонина в организме введением его извне или путем задержки разрушения имеющегося в организме серотонина, вероятно, создаются различные концентрации серотонина и различная продолжительность их действия в организме, поэтому и эффект получа-

Таблица 10

Влияние ипразида на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Группа животных	Летальность (в %) на:				Выживаемость (в %)
	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	
Первая (получившая ипразид)	13/30(43,3)	15/30(50)	1/30(3,3)	—	1/30(3,3)
Вторая (получившая ипразид и резерпин)	6/30(20)	10/30(33,3)	4/30(13,3)	—	10/30(33,3)
Третья (контрольная)	3/30(10)	11/30(36,7)	7/30(23,3)	1/30(3,3)	8/30(26,7)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших), в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

дение ипразида задерживает разложение эндогенного серотонина ферментом МАО и тем самым способствует еще большему накоплению его в организме, пораженном пневмококковой инфекцией. Это обстоятельство, по-видимому, оказывает отрицательное влияние на течение и исход инфекционного процесса. Данные результаты, казалось бы, находятся в некотором противоречии с результатами, полученными З. А. Попененковой и др. (1962) в опытах с экзогенными серотонином и 5-окситриптофаном, введение которых повышало устойчивость крыс к пневмококковой инфекции.

Однако нельзя проводить полной аналогии между действием и судьбой в организме экзогенного и эндогенного биогенного амина. Известно, что введенный извне серотонин довольно быстро вовлекается в обмен в нормальном организме и в значительной части выводится в виде 5-ОИУК или других продуктов обмена в зависимости от вида животного (V. Erspamer, 1955).

При повышении содержания серотонина в организме введением его извне или путем задержки разрушения имеющегося в организме серотонина, вероятно, создаются различные концентрации серотонина и различная продолжительность их действия в организме, поэтому и эффект получа-

ется не одинаковый. К тому же действие ипрониазида очень сложно. Но не только тормозит разрушение серотонина и способствует накоплению этого вещества в органах (Hess, Redfield, Udenfriend, 1959; Marshall, Stirling et al., 1960), но также повышает токсичность серотонина (Billa, Valzelli. 1958) и действует на содержание и обмен катехоламинов и гистамина (Davison, 1958; Kirshner et al., 1959; Kolchlin, Iliey, 1959; Webb, Zbinden, Studer, 1958), которые играют немаловажную роль в патогенезе инфекционного процесса (З. А. Попененкова, Н. В. Свинкина, 1953; З. А. Попененкова, 1954, 1958; З. А. Попененкова, А. М. Харитонова, 1958).

Стимулирующее действие ипразида на развитие местного воспалительного процесса позволяет предположить участие серотонина в патогенезе воспалительного процесса, вызванного инфекционным агентом.

З. А. Попененковой и Е. В. Гусевой были проведены исследования по изучению влияния индопана на экспериментальную пневмококковую инфекцию и антибиотикотерапию.

Индопан (хлоргидрат α-метилтриптамина) синтезирован Н. Н. Суворовым, М. Н. Преображенской и Н. В. Уваровой (1962). Препарат как ингибитор МАО более эффективен, чем ипрониазид, но уступает ему по продолжительности действия. Эффект препарата проявляется через 20—25 минут после введения, максимальное действие наступает через 1—2 часа и прекращается через 6—8 часов. Индопан оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему, повышает двигательную активность животных, вызывает гипертермию, ослабляет седативное и гипотермическое действие резерпина, проявляет антагонизм в отношении эффекта аминазина, усиливает действие триптамина и т. д. Предполагается, что препарат действует на адрено- и триптаминорецепторные структуры (М. Д. Машковский, Т. К. Трубицына, 1963).

З. А. Попененковой и Е. В. Гусевой было установлено, что индопан (вводили подкожно в дозе 33,3 мг/кг веса тела за 2 часа до заражения, через 6, 24 и 30 часов после заражения пневмококком) спустя 2 часа после первой инъекции вызывал у крыс, зараженных и не зараженных пневмококком, общее возбуждение, сильную двигательную активность, взъерошивание шерсти. Через

6 часов после первой инъекции у крыс (зараженных и незараженных) наблюдались сильное угнетение, вялость, понижение температуры тела, большое количество влаги на теле (шерсть была мокрая). Эти явления сохранялись и при последующих введениях индопана на другой день.

Индопан значительно повышал чувствительность крыс к экспериментальной пневмококковой инфекции, ускоряя

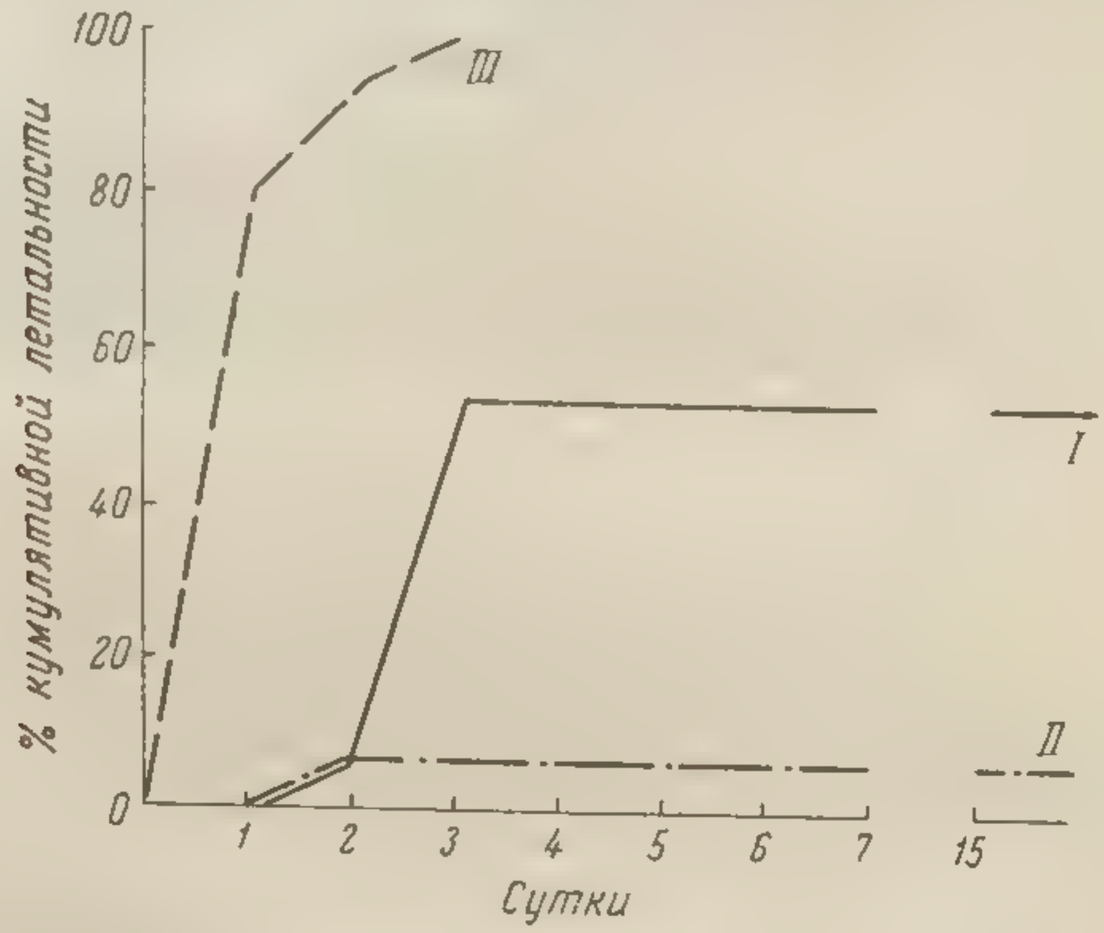


Рис. 14. Влияние индопана на летальность крыс при пневмококковой инфекции.

I — крысы, зараженные пневмококком; *II* — крысы, получавшие индопан; *III* — крысы, зараженные пневмококком и получавшие индопан.

гибель и повышая летальность животных (рис. 14). Крысы, обработанные индопаном, начинали погибать уже через 8—12 часов после заражения пневмококком. Через сутки после заражения пневмококком в этой группе погибло 80% животных, тогда как в контрольной группе все крысы были живы. Через 2 суток после заражения пневмококком в группе, получавшей индопан, погибло 93,3%, в контрольной — 6,6% животных. Через 3 суток после заражения пневмококком при введении индопана отмечалась 100% гибель животных, а в контрольной группе только — 46,6%. Введение индопана 30 здоровым крысам в той же дозе и через те же интервалы вызвало гибель только одного животного.

В связи с тем, что антидепрессивный эффект индопана, по-видимому, не зависит всецело от его угнетающего

действия на МАО, более того, в опытах М. Д. Машковского и Т. К. Трубицыной (1963) фаза ингибирования МАО под влиянием индопана совпадала не со стимуляцией, а с фазой угнетения центральной нервной системы и предварительной гипотермии, важно было выяснить, что является причиной повышения чувствительности животных к пневмококковой инфекции под влиянием индопана — угнетение МАО и накопление эндогенного серотонина или же стимулирующее действие индопана на центральную нервную систему.

С этой целью З. А. Попененковой и Е. В. Гусевой были поставлены опыты по изучению влияния мексамина на экспериментальную пневмококковую инфекцию крыс. Мексамин (хлоргидрат 5-метокситриптамина) синтезирован Н. Н. Суворовым и В. С. Мурашовой (1961) и является, по данным М. В. Машковского (1963), антагонистом индопана в отношении действия на центральную нервную систему, в частности на электроэнцефалограмму, в остальном по характеру влияния сходен с серотонином, но уступает последнему в активности.

Наряду с этим имеются данные, показывающие, что ипрониазид усиливает судорожное действие мексамина на мышей (R. Tedeschi, D. Tedeschi a. Fellows, 1959).

Мексамин (подкожно в дозе 50 мг/кг 4 раза в день через каждые 2 часа, в течение одного дня) не вызывал гибели здоровых животных, но значительно увеличивал чувствительность крыс к пневмококковой инфекции (рис. 15), на 2-е сутки заболевания погибло 40%, на 3-и — 86,6% животных, тогда как в контрольной группе соответственно — 6,6 и 46,6% животных. Введение индопана и затем мексамина (через час после индопана, порядок введения, как и в контрольной группе) оказало токсическое действие на здоровых крыс: 93,3% животных погибло в течение первых суток. В группе животных, предназначенных для заражения пневмококком, 40% крыс погибли до введения бактерий и 53,3% — через несколько часов после заражения пневмококком. Ввиду токсического действия совместно введенных индопана и мексамина на здоровых животных (рис. 15) нельзя сделать заключение о их совместном влиянии на пневмококковую инфекцию. Однако мексамин сам по себе повышал чувствительность крыс к пневмококковой инфекции. Мексамин — прекрасный субстрат для МАО, по своим свойствам бли-

зок к серотонину. Вполне вероятно, что введение его в организм могло усиливать токсическое действие эндогенного серотонина при пневмококковой инфекции, так как содержание серотонина в крови и в органах возрастает (З. А. Попененкова, Т. Н. Завенягина, 1961), а активность МАО в печени, головном мозгу и других органах снижается в первые — вторые сутки данного заболевания.

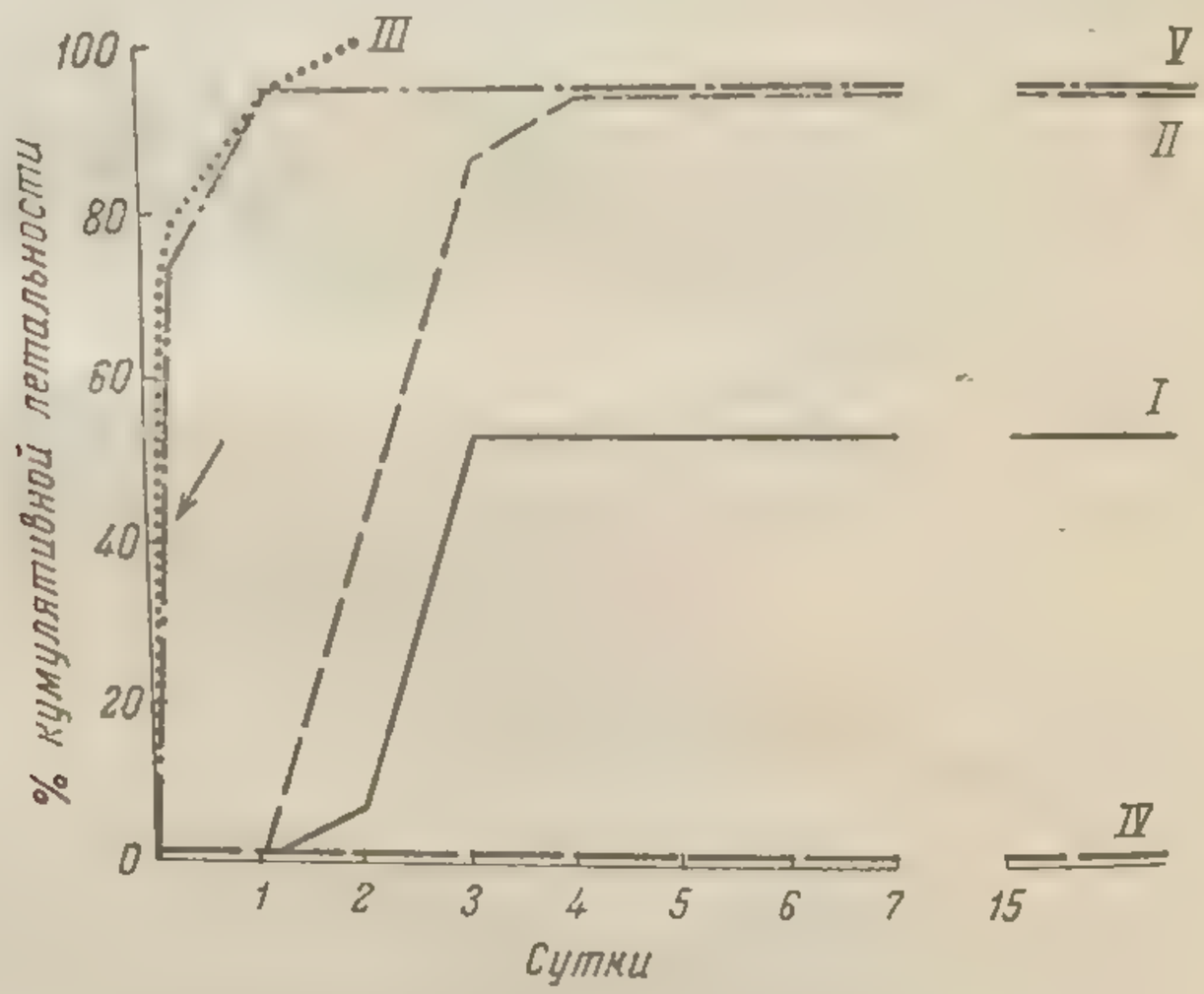


Рис. 15. Влияние индопана и мексамина на летальность крыс при пневмококковой инфекции.

I — крысы, зараженные пневмококком; *II* — крысы, зараженные пневмококком, получавшие мексамин; *III* — крысы, зараженные пневмококком, получавшие индопан и мексамин; *IV* — крысы, получавшие мексамин; *V* — крысы, получавшие индопан и мексамин. Стрелка — момент введения пневмококка.

Изучение совместного действия индопана и ципрогептадина — антагониста серотонина (см. ниже) (ципрогептадин вводили внутримышечно в дозе 150 мкг/кг через час после индопана, 3 раза в день с трехчасовым интервалом) показало, что ципрогептадин не способен препятствовать отрицательному действию индопана на экспериментальную пневмококковую инфекцию крыс. При пневмококковой инфекции кривая летальности крыс, получавших индопан и ципрогептадин (рис. 16), близка к кривой летальности крыс, получавших только индопан (см. рис. 14). В то же время ципрогептадин сам по себе

снижал гибель крыс от пневмококковой инфекции. Следовательно, в данной дозировке и при данном методе введения ципрогептадин не мог оказать антагонистического эффекта на действие индопана в отношении инфекции.

Как говорилось выше, имеет большое практическое значение выяснение возможности сочетания терапии ингибиторами МАО и антибиотиками в случаях на-

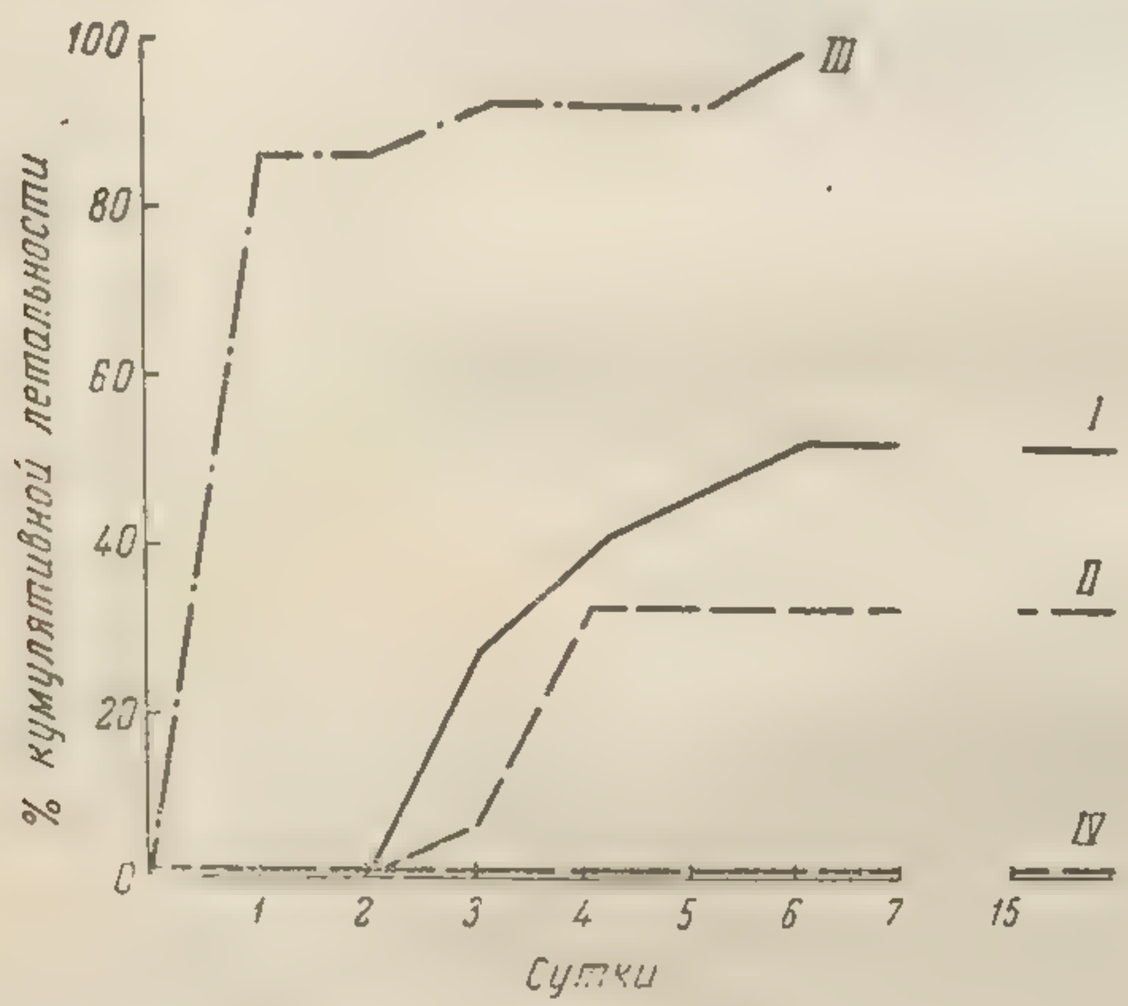


Рис. 16. Влияние индопана и ципрогептадина на летальность крыс при пневмококковой инфекции.

I — крысы, зараженные пневмококком; *II* — крысы, зараженные пневмококком, получавшие ципрогептадин; *III* — крысы, зараженные пневмококком, получавшие индопан и ципрогептадин; *IV* — крысы, не зараженные пневмококком, получавшие ципрогептадин.

личия инфекционных осложнений при психических, сердечно-сосудистых и других заболеваниях.

З. А. Попененкова и Е. В. Гусева изучали влияние индопана на лечение тетрациклином экспериментальной инфекции крыс. Индопан вводили подкожно в дозе 33,3 мг/кг двукратно с 6-часовым интервалом. Первая инъекция ингибитора МАО была сделана за 2 часа до заражения крыс пневмококком. Тетрациклин вводили внутримышечно в дозе 10 мг на крысу 2 раза в день в течение 3 дней. Лечение тетрациклином было начато одновременно с заражением животных пневмококком, то есть спустя

два часа после введения индопана. Авторами было установлено, что индопан повышает чувствительность крыс к тетрациклину (рис. 17). Если в контрольных группах (введение индопана здоровым крысам, тетрациклина здоровым крысам, лечение тетрациклином зараженных пневмококком крыс) отмечалась 93,3 или 100% выжи-

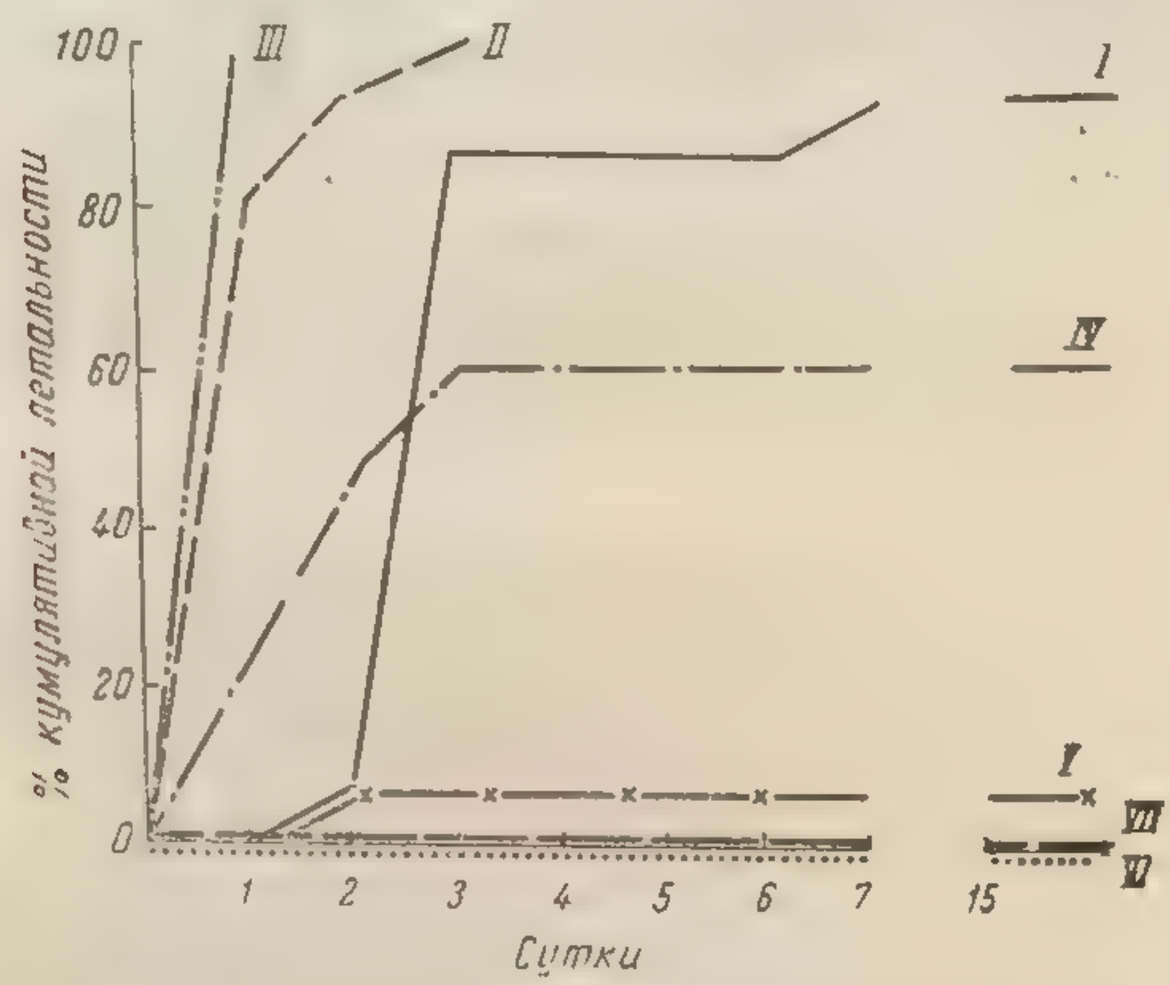


Рис. 17. Влияние индопана и тетрациклина на летальность крыс при пневмококковой инфекции.

I — крысы, зараженные пневмококком; *II* — крысы, зараженные пневмококком и получавшие индопан; *III* — крысы, зараженные пневмококком и получавшие индопан и тетрациклин; *IV* — крысы, получавшие индопан и тетрациклин; *V* — крысы, получавшие индопан; *VI* — крысы, зараженные пневмококком и получавшие тетрациклин; *VII* — крысы, получавшие тетрациклин.

ваемость животных, то введение индопана и терапевтических доз тетрациклина вызывало постепенную гибель не зараженных пневмококком крыс (в первые сутки погибло 20%, 2-е — 46,6%, на 3-и — 60% животных, выжило только 40% животных) и очень быструю гибель (100% летальность в течение первых суток) крыс, зараженных пневмококком.

Необходимо отметить, что крысы, обработанные индопаном и зараженные пневмококком, погибали медленнее (в 1-е сутки — 80%, на 2-е — 93,3%, на 3-и — 100%). В соответствующей контрольной группе (крысы, зараженные пневмококком) гибель животных шла еще мед-

ленее: на 2-е сутки — 6,6%, на 3-и — 86,6%, на 7-е — 93,3%. От пневмококковой инфекции выжило 6,6% животных.

Для проверки полученных результатов З. А. Попеченковой и Е. В. Гусевой были поставлены опыты с более высокими дозами тетрациклина. Индопан вводили подкожно в дозе 33,3 мг/кг дважды с 6-часовым интервалом,

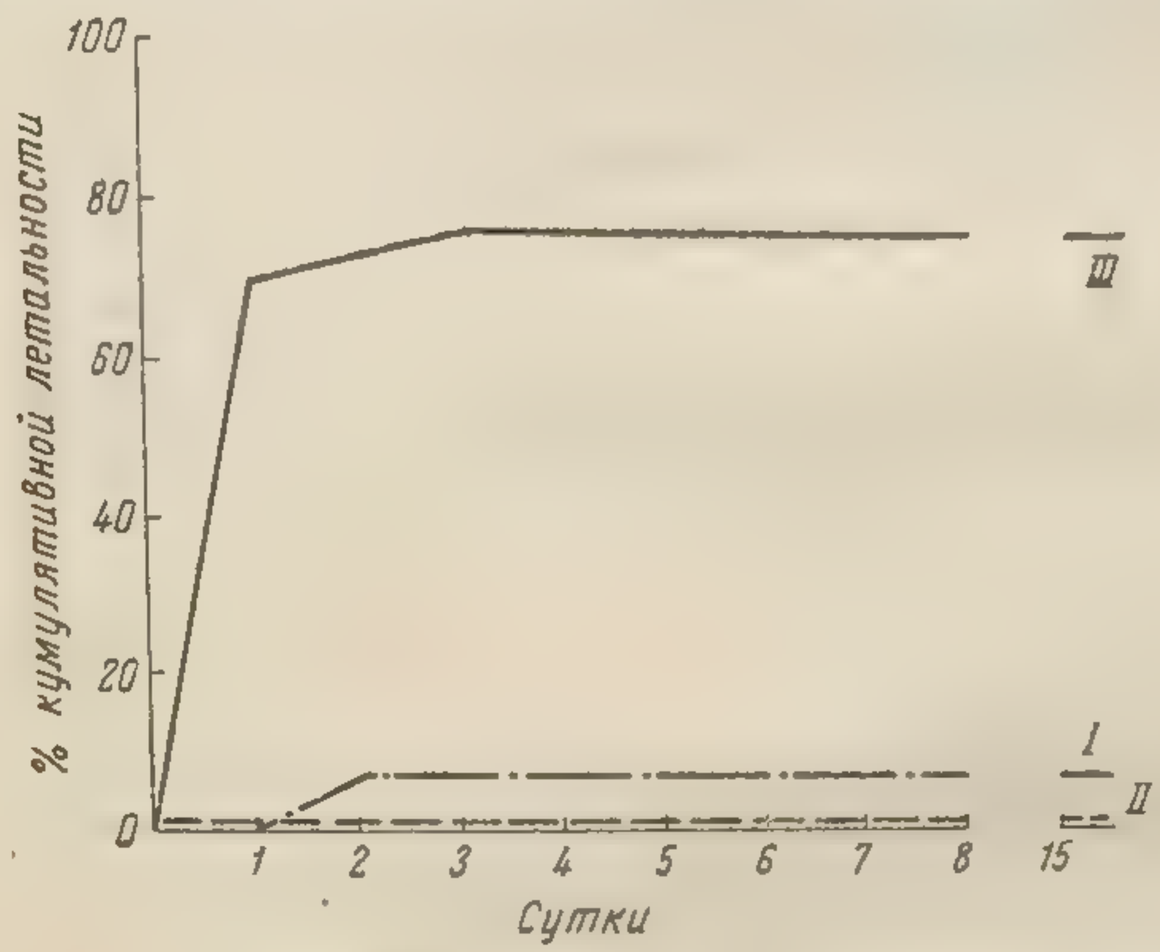


Рис. 18. Влияние индопана и тетрациклина на летальность крыс

I — крысы, получавшие индопан; *II* — крысы, получавшие тетрациклин; *III* — крысы, получавшие индопан и тетрациклин.

тетрациклин — внутримышечно в дозе 60 мг на крысу дважды. Антибиотик вводили через 2 часа после индопана. Эти опыты подтвердили предыдущий результат — индопан повышает чувствительность крыс к тетрациклину (рис. 18). Крысы, предварительно обработанные индопаном и затем тетрациклином, погибали довольно быстро. В 1-е сутки пало 70% животных, на 2-е — 73,3%, на 3-и — 76,6%. Выживаемость составляла 23,3% у животных, получавших индопан и тетрациклин, тогда как при введении одного индопана выжило 93,3% и одного тетрациклина — 100% животных (см. рис. 18).

Выше уже указывалось, что ингибиторы МАО по-разному действуют на различные виды животных (Е. И. Кузнецов, В. С. Шашков и др., 1961), и данные, полученные в экспериментах на одном виде животных,

нельзя переносить на другие виды (Göschke, 1961). В связи с этим З. А. Попененковой и Е. В. Гусевой проводились исследования по изучению влияния индопана на чувствительность мышей к тетрациклину. Индопан вводили мышам подкожно в дозе 20 мг/кг двукратно с 6-часовым интервалом, тетрациклин — внутримышечно в субтоксической (2,66 мг на мышь) и токсической (100 мг

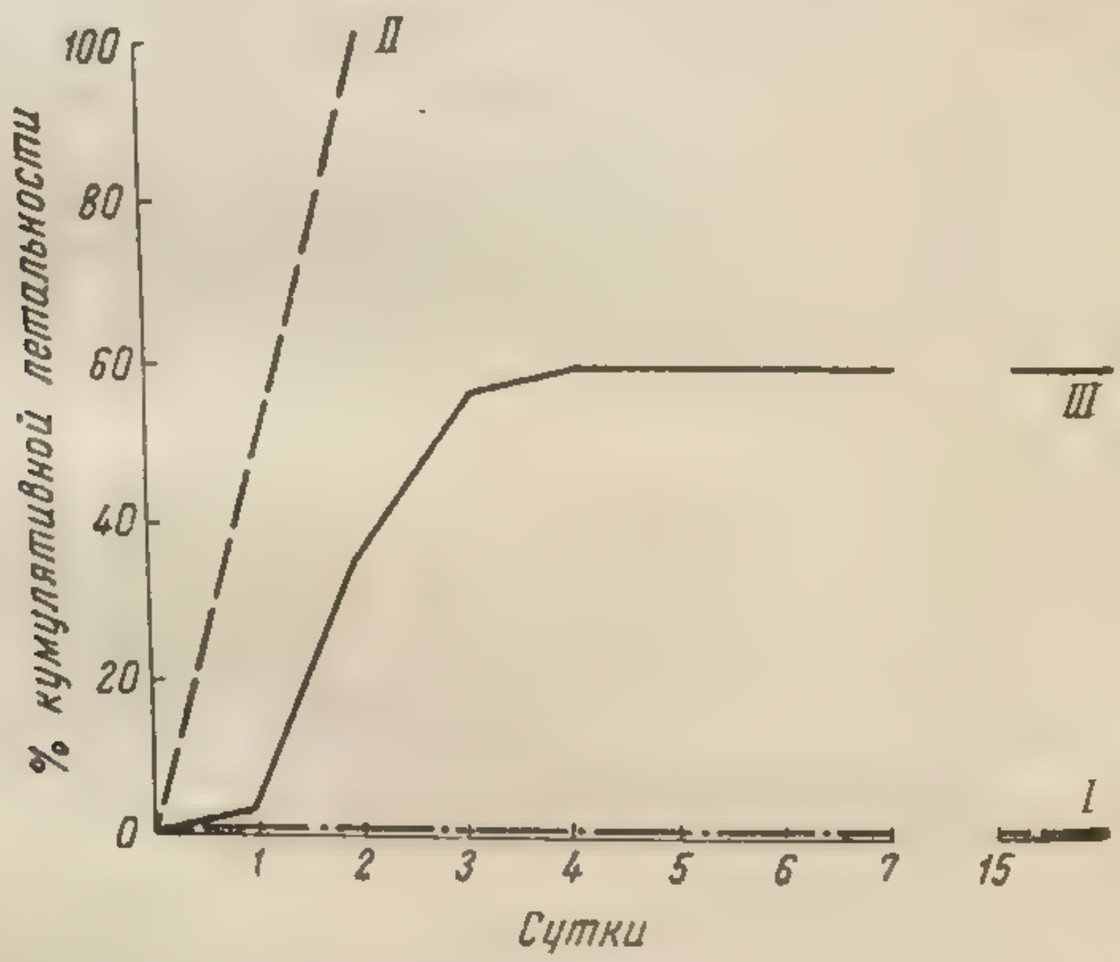


Рис. 19. Влияние индопана и тетрациклина на летальность мышей.

I — мыши, получавшие индопан; *II* — мыши, получавшие тетрациклин; *III* — мыши, получавшие тетрациклин и индопан.

на мышь) дозах двукратно спустя 2 часа после инъекции индопана. Индопан снижал чувствительность мышей к тетрациклину. При предварительном введении индопана значительно уменьшалось летальное действие токсической дозы тетрациклина (рис. 19) и замедлялась гибель животных. Среди мышей, получивших индопан и тетрациклин (10 мг два раза), погибли в 1-е сутки 3,3% животных, на 2-е — 36,6%, на 3-и — 56,6%, на 4-е — 60%. Выжило 40% мышей. В группе, получившей только тетрациклин, 50% мышей погибло в 1-е и 100% — на 2-е сутки.

Индопан изменял чувствительность животных к другим видам антибиотиков, отличающимся по своему строению и свойствам от тетрациклина. З. А. Попененкова и Е. В. Гусева наблюдали увеличение чувствительности

крыс к левомицетину и аурантину под влиянием индопана.

Индопан (подкожно в дозе 33,3 мг/кг двукратно с интервалом в 5 часов) очень сильно повышал чувствительность крыс к левомицетину (через рот в виде суспензии, первая доза 1 г, вторая — 0,5 г на крысу). При введении индопана 96,7% животных погибло в течение 1-х суток от

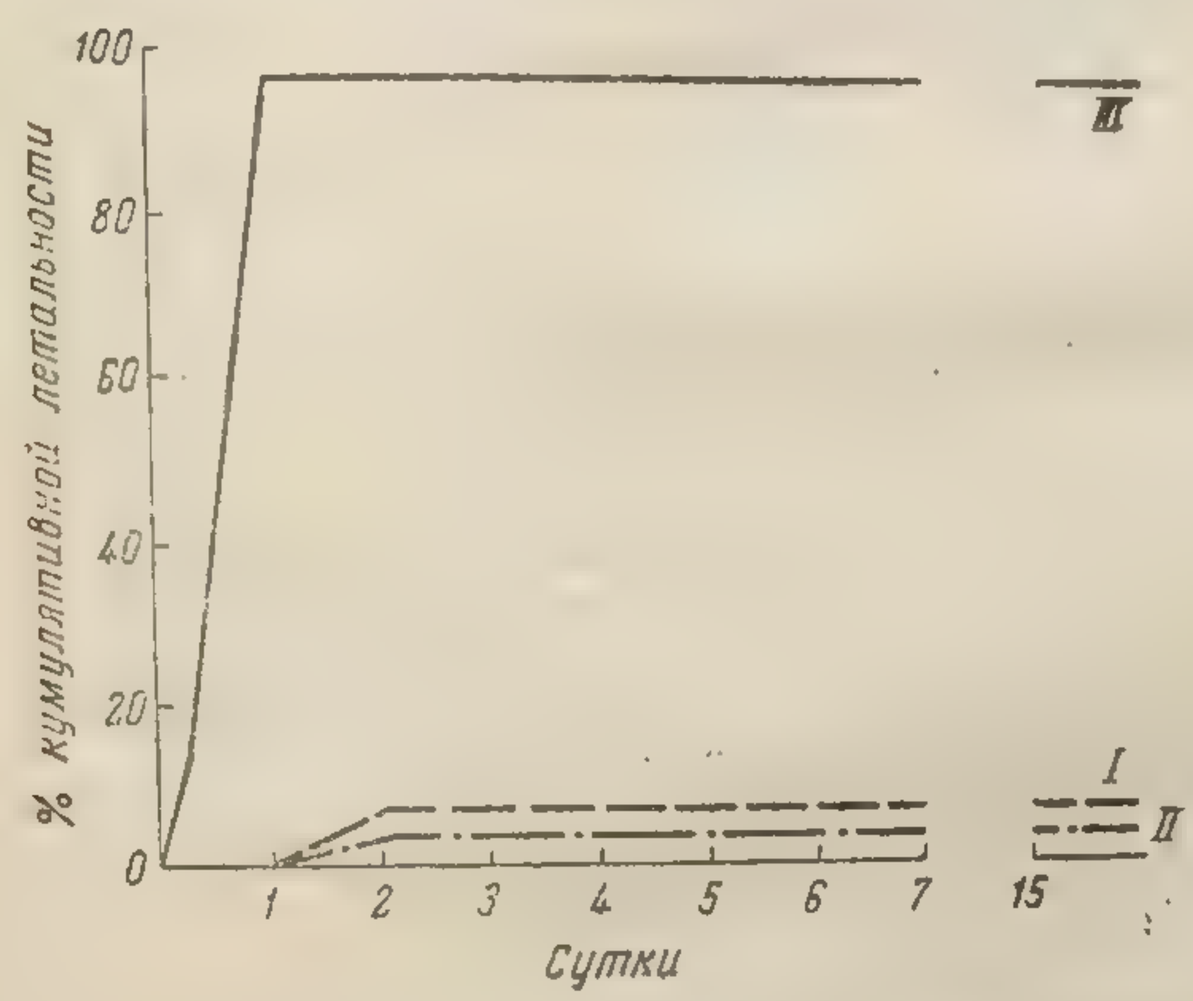


Рис. 20. Влияние индопана и левомицетина на летальность крыс.

I — крысы, получавшие индопан; *II* — крысы, получавшие левомицетин; *III* — крысы, получавшие индопан и левомицетин.

нетоксической дозы левомицетина, которая сама по себе вызывала гибель только 3,3% животных (рис. 20).

Индопан существенно повышал чувствительность крыс к аурантину (50 мкг на крысу 2 раза). Порядок введения индопана и аурантина и доза индопана были те же, что и в опыте с тетрациклином. Как видно из рис. 21, индопан увеличивал и ускорял летальное действие токсической дозы (LD_{30}) аурантина на крыс. При обработке ингибитором МАО и аурантином 80% животных погибло в течение первых суток, остальные 20% — в более поздние сроки (на 2—6-е сутки). Ни одно животное не выжило. При введении одного аурантина в той же дозе гибель крыс наступала значительно позже, на 4—8-е сутки; при этом погибло только 30% крыс и 70% выжило.

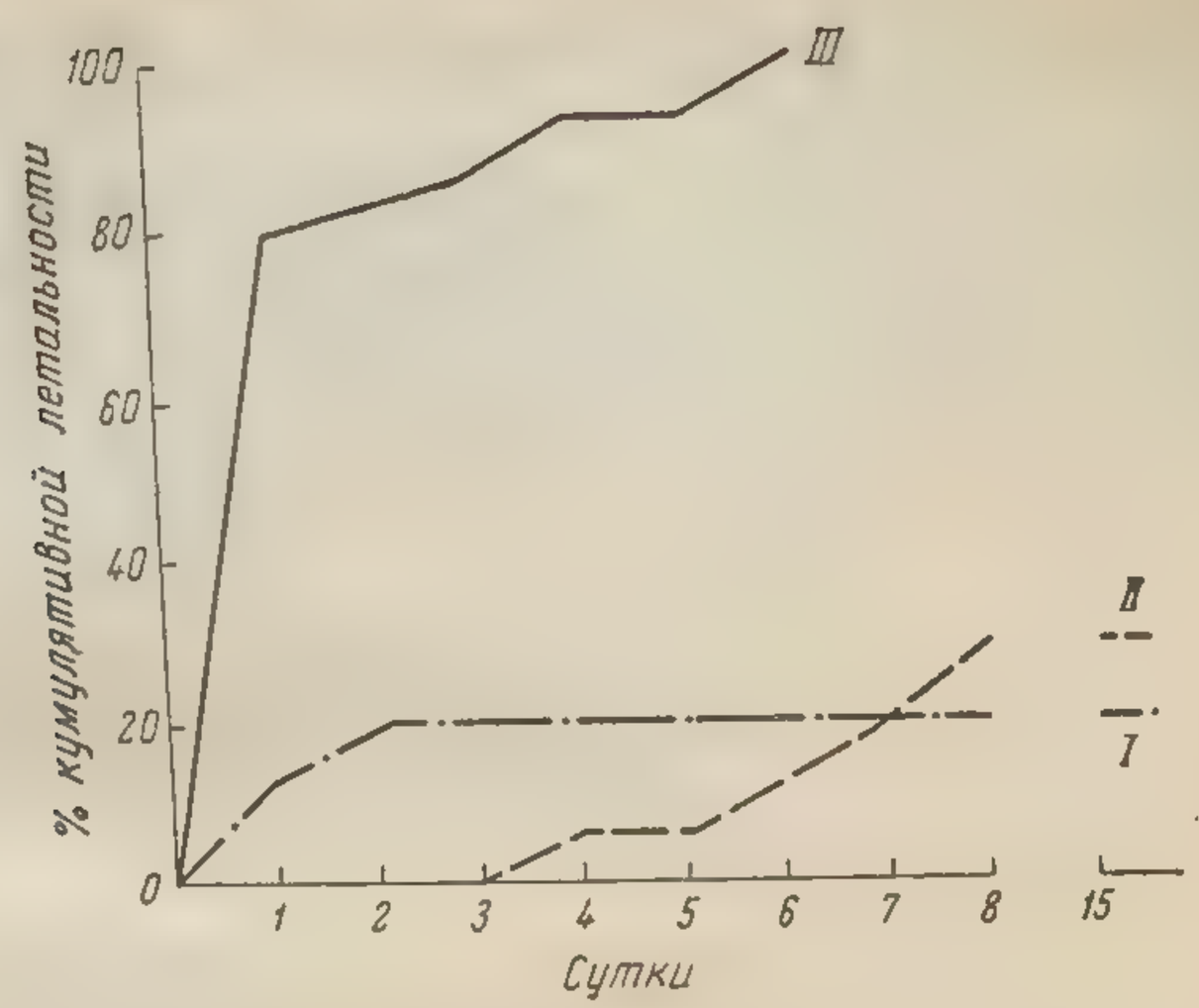


Рис. 21. Влияние индопана и аурантина на летальность крыс.

I — крысы, получавшие индопан; *II* — крысы, получавшие аурантин; *III* — крысы, получавшие индопан и аурантин.

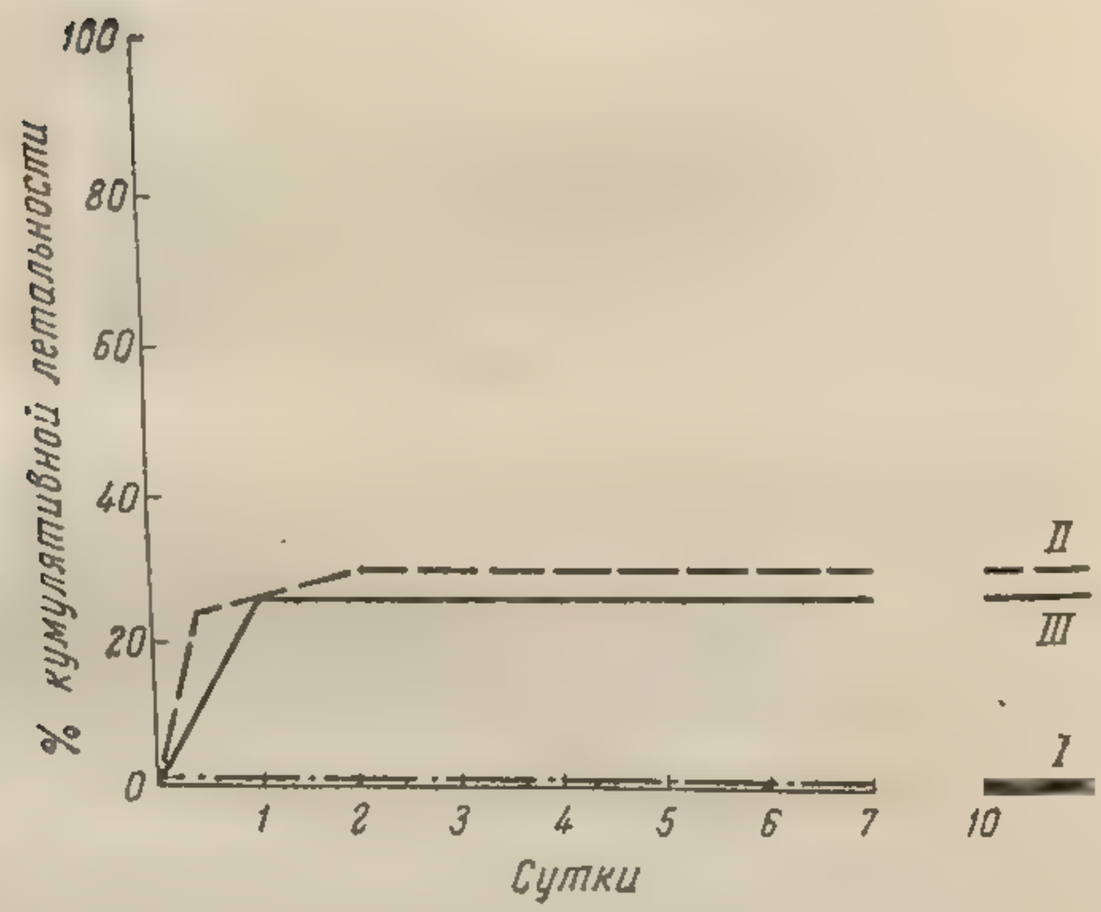


Рис. 22. Влияние индопана и левомицетина на летальность мышей.

I — мыши, получавшие индопан; *II* — мыши, получавшие левомицетин; *III* — мыши, получавшие индопан и левомицетин.

Наряду с этим З. А. Попененкова и Е. В. Гусева установили, что индопан (метод введения и доза те же, что и в опытах с тетрациклином) не изменял существенно чувствительности мышей к левомицетину, который вводили через рот первый раз в дозе 100 мг, второй раз — 50 мг на мышь, спустя 2 часа после индопана (рис. 22), и оказывал статистически достоверное повышение чув-

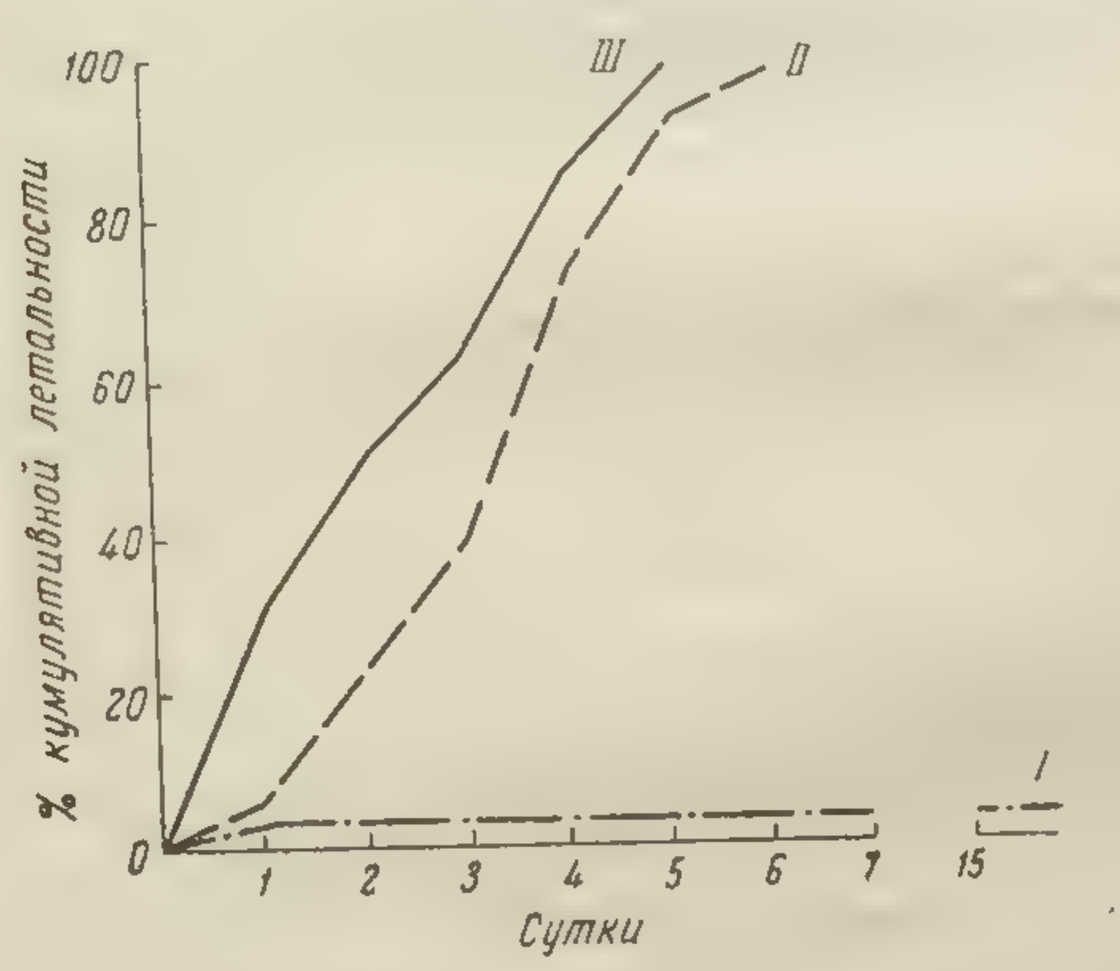


Рис. 23. Влияние индопана и аурантина на летальность мышей.

I — мыши, получавшие индопан; *II* — мыши, получавшие аурантин; *III* — мыши, получавшие индопан и аурантин.

ствительности мышей к аурантину лишь в течение первых суток (рис. 23) опыта. В первые сутки под действием индопана и аурантина (внутримышечно 25 мкг на мышь двукратно, спустя 2 часа после индопана) погибло 30% мышей, под действием одного аурантина — только 6,6%. В более поздние сроки кривые летальности этих двух групп мышей существенно не различаются.

Таким образом, индопан значительно повышал чувствительность крыс к тетрациклину, левомицетину и аурантину и в меньшей степени повышал чувствительность мышей к аурантину, не изменял чувствительности мышей к левомицетину и снижал ее — у мышей по отношению к тетрациклину (табл. 11).

Влияние индопана на чувствительность животных к антибиотикам определяется химическим строением антибиотика, в большой степени видом животного, а также, вероятно, в большой мере свойством индопана угнетать активность МАО и тем самым задерживать разрушение серотонина, который может освобождаться из тканей различных органов при введении антибиотиков.

Таблица 11

Изменение чувствительности к антибиотикам у животных под действием индопана

Антибиотик	Чувствительность	
	крысы	мыши
Тетрациклин	Повышена	Понижена
Левомицетин	»	Не изменена
Аурантин	»	Повышена

В литературе имеются указания об изменении содержания серотонина и гистамина в организме под действием антибиотиков (Nilsen, 1951; Bushby, Green, 1955; Stacey, Sullivan, 1957; Sullivan, 1961; Wostmann, 1961).

В частности, З. А. Попененкова (1964) наблюдала, что длительное введение кроликам одновременно пенициллина, стрептомицина и левомицетина приводит к снижению содержания серотонина и гистамина в их крови и органах. При этом падение уровня биогенных аминов начинается уже с первых дней введения препаратов.

Исследования проводили на 61 кролике-самце весом 2,5—3 кг. Из них 13 кроликов служили контролем для определения серотонина и гистамина и 48 были разделены на две равные группы: первая — кролики, получавшие антибиотики, вторая — кролики, получавшие физиологический раствор. Пенициллин и стрептомицин вводили 2 раза в день внутримышечно (разовая доза каждого антибиотика 100 000 ЕД), левомицетин — через рот (разовая доза 100 мг). Каждый антибиотик разводили в 1 мл физиологического раствора. Физиологический раствор вводили кроликам второй группы в том же объеме и в те же сроки, что и антибиотики кроликам первой группы. Антибиотики и физиологический раствор применяли 21 день. Серотонин и гистамин в крови определяли у всех кроликов до начала инъекций, а затем в крови и в органах через 1, 3, 7, 14 и 21 сутки от начала введения антибиотиков и физиологического раствора. Для этого из краевой вены уха брали 2 мл крови на серотонин и 2 мл на гистамин, а также для подсчета форменных элементов крови. После этого животных обескровливали путем

перерезки сосудов шеи под легким эфирным наркозом и тотчас же извлекали у них головной мозг и первые 50 см тонкого кишечника. Органы сейчас же помещали на лед, используя их для приготовления гомогенатов.

Для определения содержания серотонина и гистамина использовали по 1 г гомогената каждого органа. Кровь стабилизировали 3,8% раствором лимоннокислого натрия из расчета 0,1 мл на 1 мл крови при исследовании серотонина и 0,01 на 1 мл крови при исследовании гистамина. Серотонин из крови и органов экстрагировали ацетоном (10 мл на 1 мл крови и 20 мл на 1 г гомогената органа) в течение 2 суток при 4—5°, гистамин — 10% (вес/объем) раствором трихлоруксусной кислоты (2 мл на 1 мл крови и 7 мл на 1 г гомогената органа) в течение 24 часов, при той же температуре. Осадки удаляли фильтрованием. Ацетон отгоняли под вакуумом при 45°. Сухой остаток растворяли в жидкости Геддума. От излишка кислоты в гистаминовых экстрактах избавлялись четырехкратным встряхиванием с 4 объемами эфира. Остатки эфира разлагали и удаляли из водных экстрактов под вакуумом при 45°. Количественное определение серотонина производили на изолированной атропинизированной ободочной кишке крысы, гистамина — на изолированной атропинизированной подвздошной кишке морской свинки при 37°. Для питания изолированной кишки, разведения экстрактов и стандартных препаратов применяли жидкость Геддума При определении серотонина в питательную жидкость добавляли димедрол из расчета 0,01 мкг/мл. Специфичность действия проверяли применением триптамина при определении серотонина и димедрола при определении гистамина. В качестве стандарта использовали 5-окситриптамин-креатинин-сульфат фирмы L. Light, Co, Ltd. (Англия), содержащий 43% основания, и отечественный солянокислый гистамин, содержащий 60% основания.

Основным депо серотонина и гистамина в крови кроликов являются тромбоциты. Лейкоциты кролика также богаты гистамином. У животных производили определение числа тромбоцитов, лейкоцитов, эозинофилов в крови.

Результаты опытов после статистической обработки (P=0,05) представлены в виде средних величин и их доверительных границ.

Введение антибиотиков приводило к снижению количества серотонина в крови (рис. 24). У кроликов первой группы количество серотонина (0,37 мкг/мл; 0,18÷0,56)[1] снизилось в 3,2 раза через сутки после введения антибиотиков, при дальнейшем использовании препаратов оно снижалось в 3,5—10 раз по сравнению с исходным уровнем (1,2 мкг/мл; 0,98÷1,42). Содержание гистамина (0,27 мкг/мл; 0,14÷0,40) снизилось в 3 раза через сутки после введения антибиотиков, при последующем применении лекарств было в 4—30 раз меньше соответствующей исходной величины (0,83 мкг/мл; 0,61÷1,05).

[1] Доверительные границы.

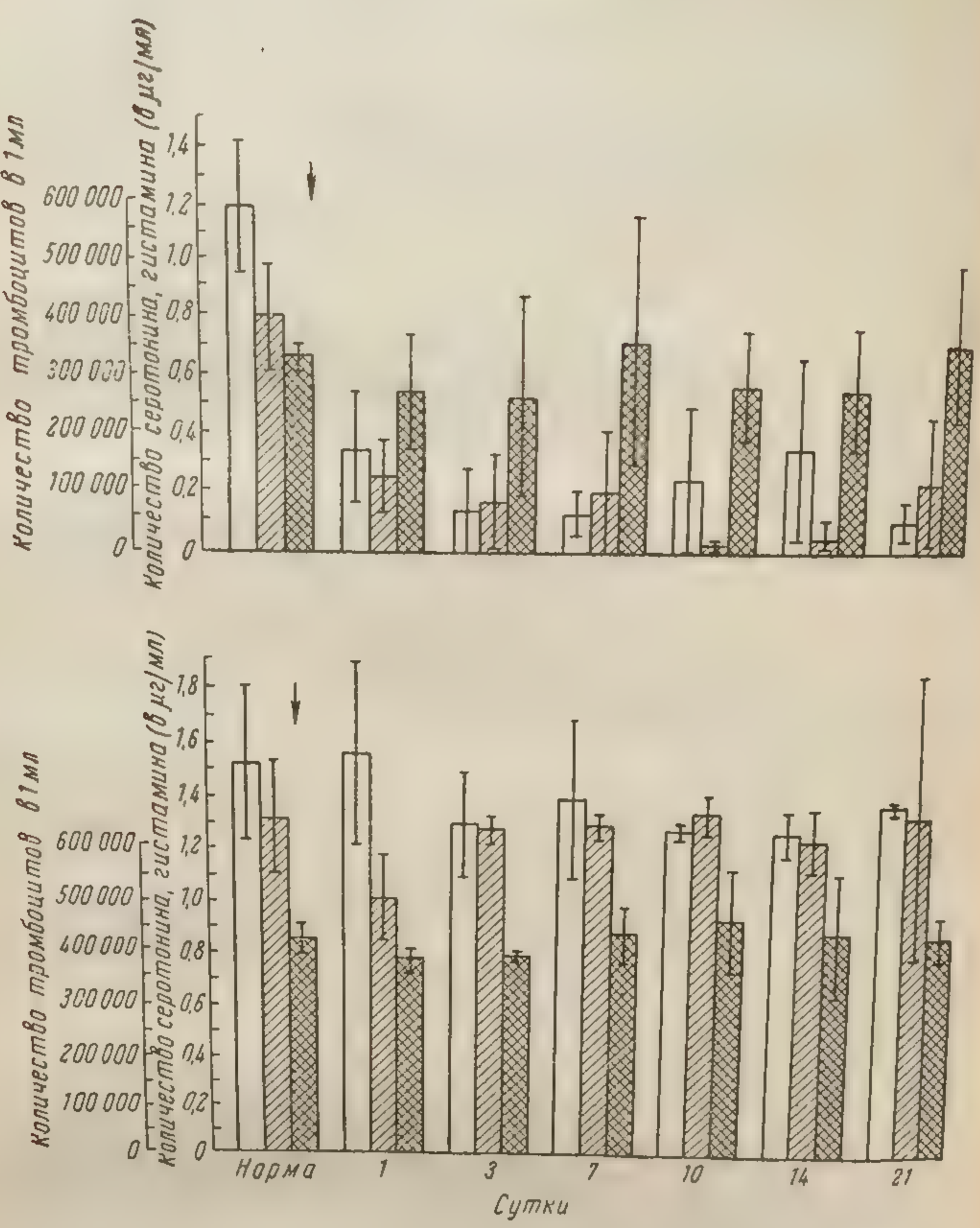


Рис. 24. Изменение количества серотонина, гистамина и тромбоцитов в крови кроликов при введении антибиотиков.

Светлые столбики — серотонин, столбики с косой штриховкой — гистамин, с двойной штриховкой — тромбоциты. Верхняя стрелка — введение антибиотиков, нижняя—введение физиологического раствора. Вертикальные линии — доверительные границы средних арифметических величин.

Статистически достоверного снижения количества тромбоцитов в крови кроликов первой группы по сравнению с контрольным числом не обнаружено. Количественные изменения серотонина происходили не параллельно с колебаниями числа тромбоцитов в крови кроликов первой группы. В количественных колебаниях гистамина и тромбоцитов в крови кроликов отмечался некоторый параллелизм. Длительное введение физиологического раствора не вызывало количественных изменений серотонина, гистамина и тромбоцитов в крови второй группы животных.

Введение антибиотиков и физиологического раствора не привело к статистически достоверному увеличению содержания лейкоцитов в крови кроликов. Число эозинофилов у кроликов первой группы постепенно возрастало и после 3-недельного применения антибиотиков стало в 2 раза (762 в 1 мл крови; 368÷1156) выше исходного (360 в 1 мл крови; 284÷436). У кроликов второй группы количество эозинофилов колебалось в пределах, близких к нижней границе нормы, и только через 7—10 суток после введения физиологического раствора наблюдалось небольшое, но статистически достоверное снижение его. Никакого параллелизма в изменении содержания гистамина, лейкоцитов, эозинофилов в крови установить не удалось.

На рис. 25 представлены результаты определения содержания серотонина и гистамина в головном мозгу кроликов. При введении антибиотиков количество обоих биогенных аминов в головном мозгу снижалось. Уровень серотонина (0,219 мкг/г; 0,03÷0,408) в первой группе был в среднем в 18 раз меньше, чем в норме (4,02 мкг/г; 1,17÷6,87) через 3 суток и при дальнейшем введении антибиотиков.

Количество гистамина (0,041 мкг/г; 0,016÷0,066) в первой группе через сутки от начала введения антибиотиков упало в 70 раз по сравнению с контролем (2,7 мкг/г; 1,23÷4,17), в более поздние сроки оно было в среднем в 24—70 раз ниже, чем в контроле. Через 3 недели применения антибиотиков уровень гистамина в первой группе несколько повысился, оставаясь все же в 9 раз ниже нормы. Во второй группе количество серотонина в головном мозгу кроликов снижалось, при этом степень снижения прогрессировала по мере увеличения сроков введения

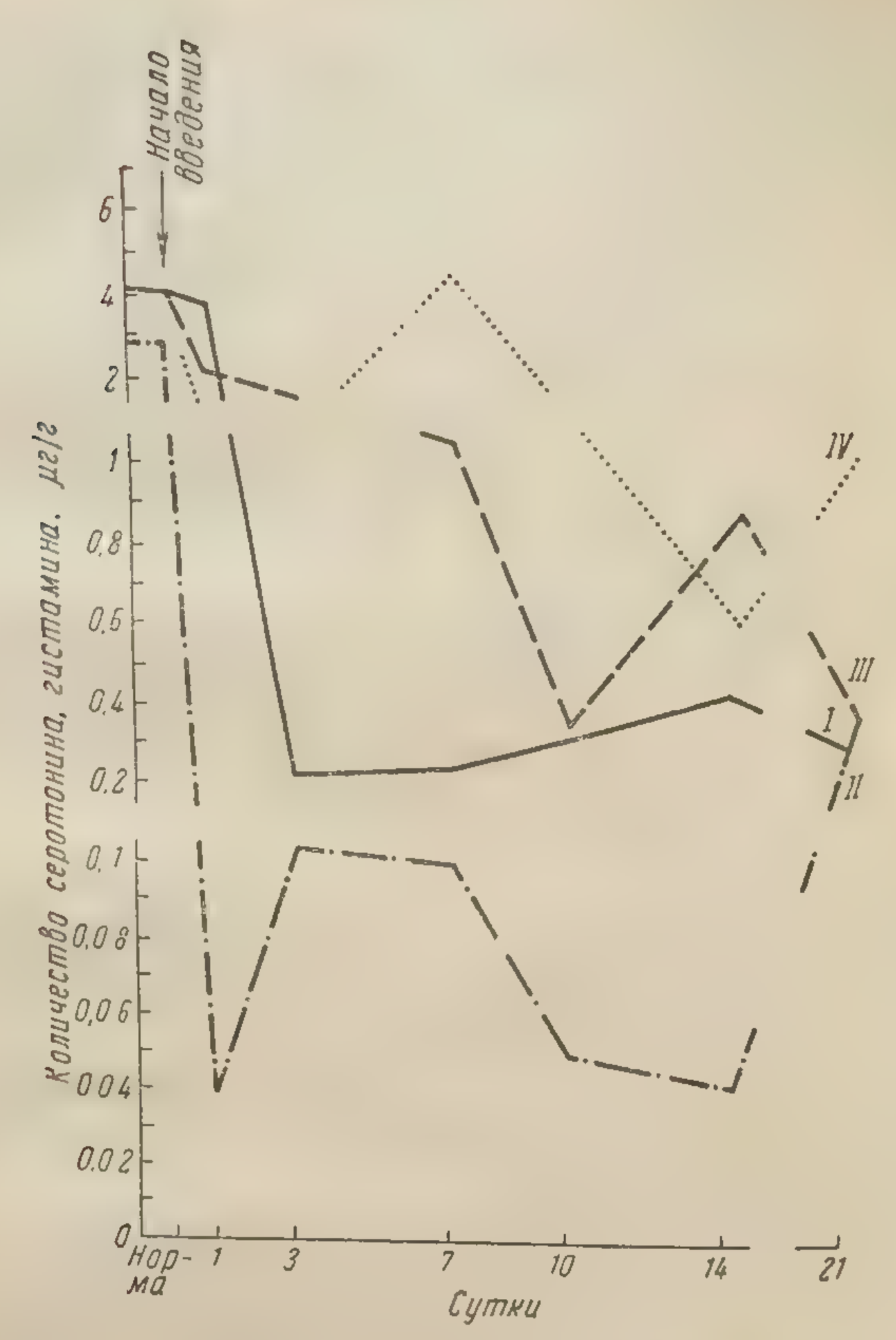


Рис. 25. Изменение количества серотонина и гистамина в головном мозгу кроликов при введении антибиотиков.

I — серотонин при введении антибиотиков; *II* — гистамин при введении антибиотиков, *III* — серотонин при введении физиологического раствора; *IV* — гистамин при введении физиологического раствора.

физиологического раствора и была статистически достоверна через 10, 14 и 21 сутки. Снижение содержания гистамина во второй группе было статистически достоверным только через 14 суток введения физиологического

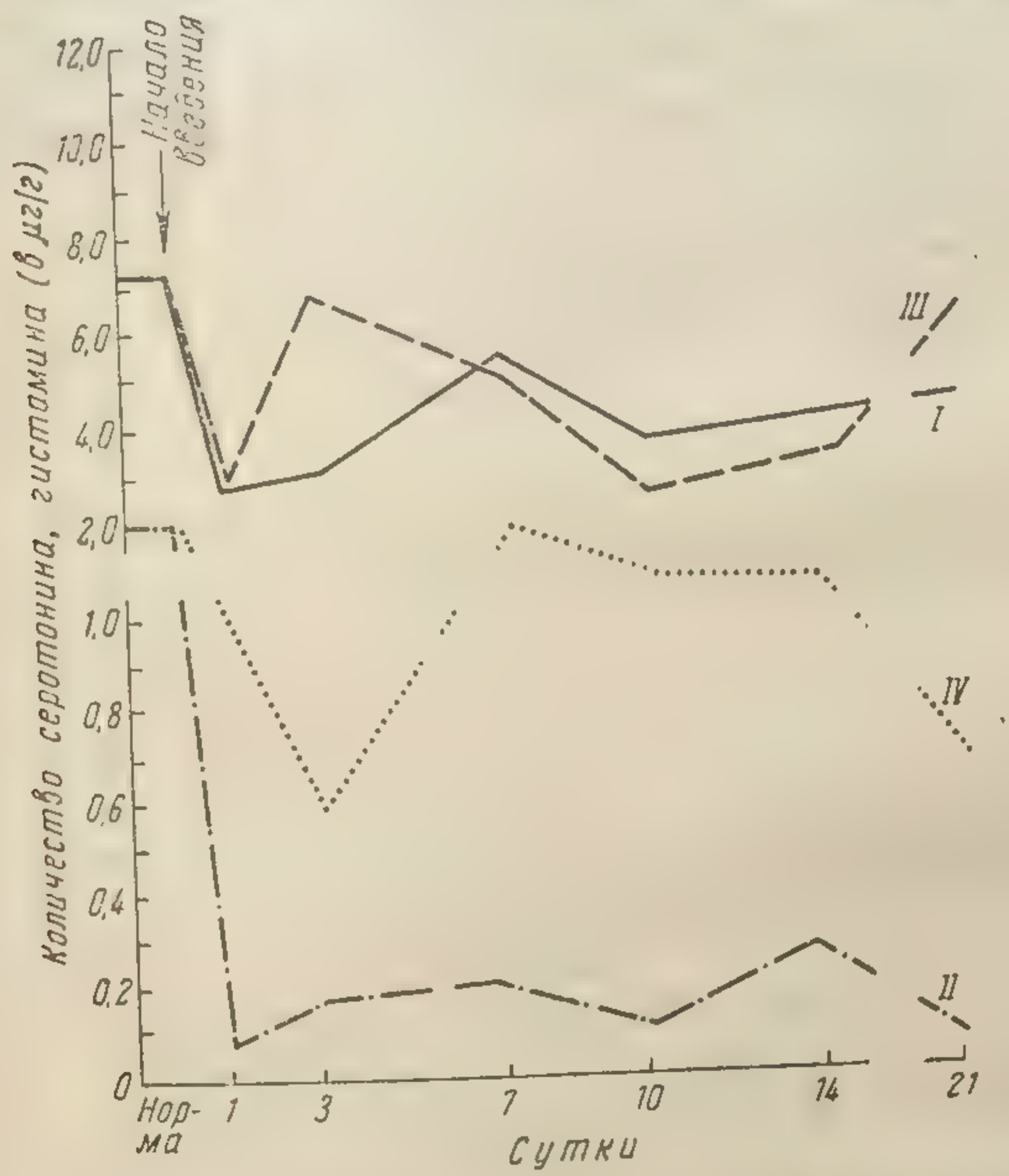


Рис. 26. Изменение количества серотонина и гистамина в тонком кишечнике кроликов при введении антибиотиков.

I — серотонин при введении антибиотиков; *II* — гистамин при введении антибиотиков; *III* — серотонин при введении физиологического раствора; *IV* — гистамин при введении физиологического раствора.

раствора, в другие сроки разница была несущественной при сопоставлении с соответствующей величиной у контрольных животных.

Из рис. 26 видно, что уровень серотонина в тонком кишечнике кроликов, получавших антибиотики, был в среднем в $1^1/_2$—2 раза ниже, чем у контрольных кроликов. При статистической обработке установлена недостоверность этой разницы. Уровень гистамина в тонком кишечнике у кроликов второй группы значительно снизился.

Количество его (0,081 мкг/г; 0,037÷0,131) уменьшалось приблизительно в 25 раз через сутки от начала применения антибиотиков и при дальнейшем использовании препаратов оставалось в 7—25 раз ниже контрольной величины (2 мкг/г; 1,05÷2,95). Введение физиологического раствора не сказалось существенно на изменении количества серотонина и гистамина в тонком кишечнике у

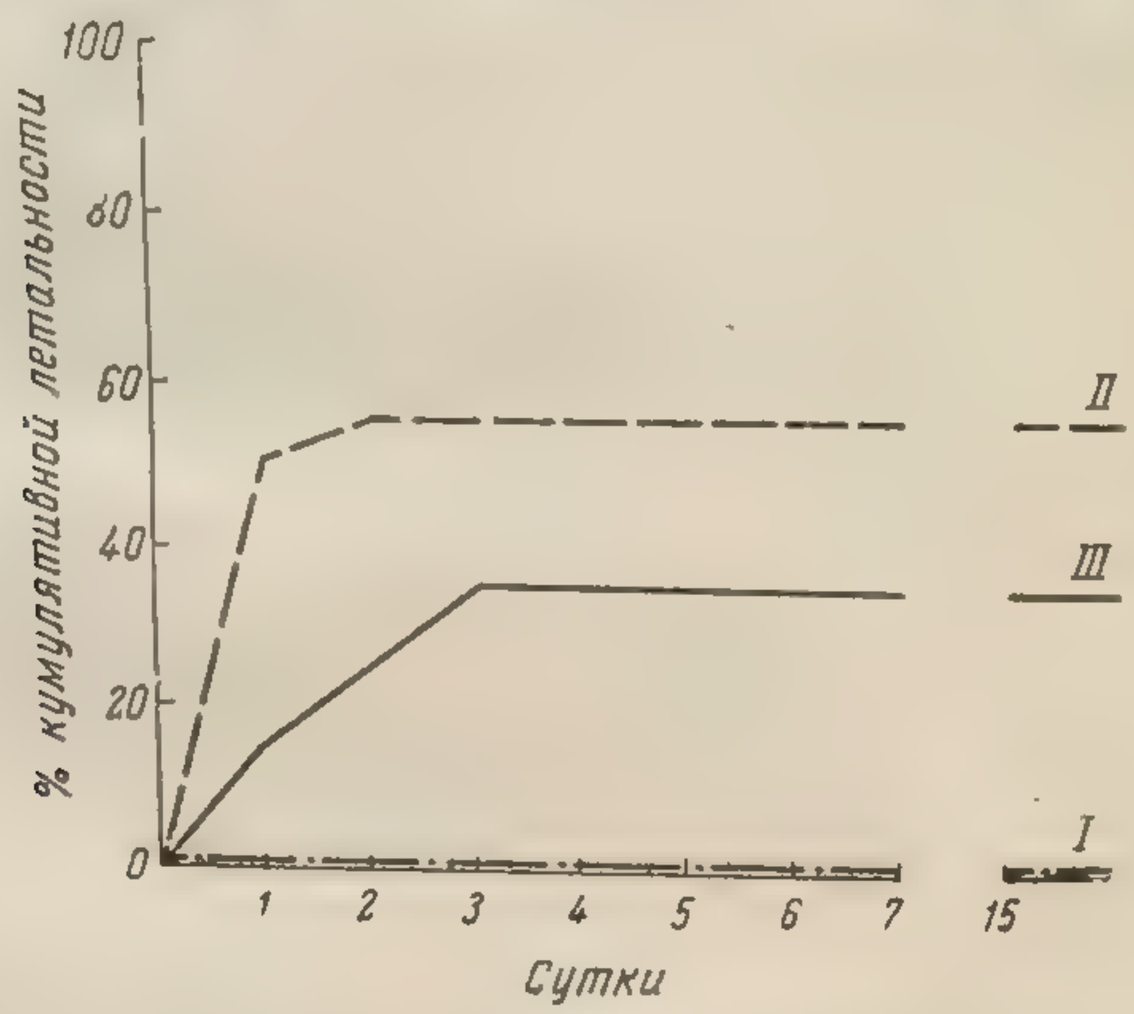


Рис. 27. Влияние серотонина и тетрациклина на летальность мышей.
I — серотонин; *II* — тетрациклин; *III* — серотонин и тетрациклин.

кроликов второй группы. Некоторую убыль гистамина в тонком кишечнике через 3 и 21 сутки введения физиологического раствора автор склонен отнести за счет большой индивидуальной вариабильности кроликов.

Наблюдавшееся падение количества серотонина и гистамина в крови и в органах кроликов под действием антибиотиков могло определяться многими причинами, в частности нарушением адсорбционных свойств тромбоцитов, расстройством процесса обмена биогенных аминов. Свое влияние на синтез и распад серотонина и гистамина антибиотики могли оказать не только непосредственно, но и через гипофиз и надпочечники (Schayer, 1956; Kojima, 1957; Hick, West, 1958; Telford, West, 1960).

Снижение содержания серотонина и гистамина в головном мозгу при применении антибиотиков в какой-то

мере зависело также от раздражения, наносимого внутримышечными уколами, так как инъекции физиологического раствора вызывали некоторое уменьшение содержания обоих аминов в головном мозгу.

Результаты исследований, проведенных З. А. Попеленковой и Е. В. Гусевой, по определению влияния серотонина на чувствительность мышей к антибиотикам по-

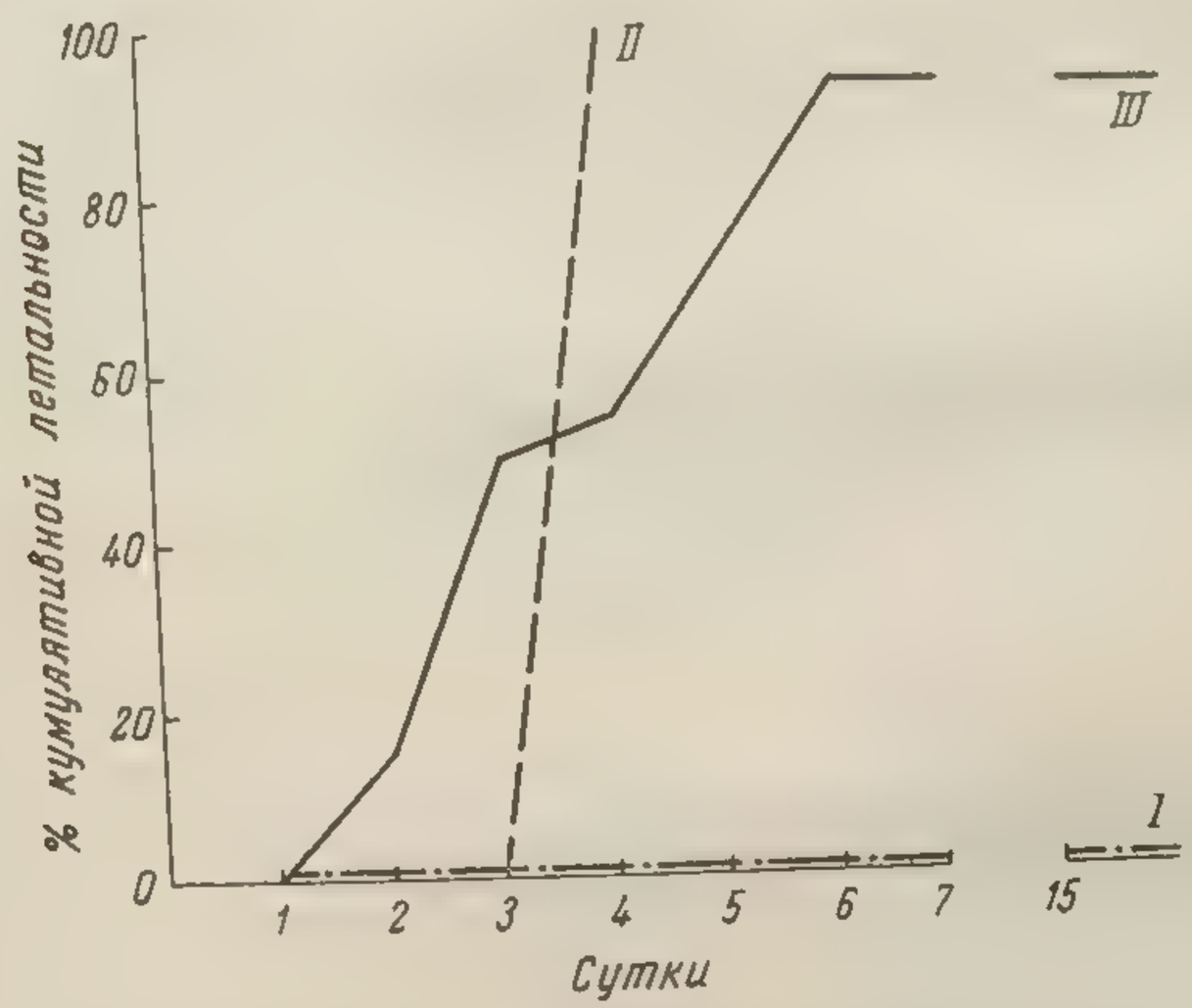


Рис. 28. Влияние серотонина и аурантина на летальность мышей.

I — серотонин; *II* — аурантин; *III* — серотонин и аурантин.

казали полную аналогию с вышеприведенными данными по индопану и тетрациклину. Подобно индопану, серотонин (внутримышечно в дозе 0,5 мг/кг 3 раза в день, в течение 3 дней; применение серотонина начали за сутки до антибиотиков, которые вводили так же, как и в опытах с индопаном) снижал чувствительность мышей к тетрациклину (рис. 27). Так, в группе получавшей серотонин, погибло в течение первых суток после введения тетрациклина 15% животных, во 2-е сутки — 25% животных; в контрольной группе погибло соответственно 50 и 55% животных.

Что касается опытов с аурантином, то серотонин, подобно индопану, несколько повышал чувствительность мышей к антибиотику (рис. 28).

На 2-е сутки после введения аурантина среди мышей, обработанных серотонином, погибло 15% животных. В контрольной группе все животные были живы в этот срок наблюдений. В дальнейшем, когда введение серотонина уже было прекращено, гибель мышей в этой группе замедлилась; так, на 3-и сутки пало 50% животных; 93,3% летальность наблюдалась лишь на 6-е сутки, тогда как в контрольной группе все животные погибли на 4-е сутки. Причина замедленной гибели животных не ясна, так как объяснить ее поздним действием серотонина трудно вследствие того, что экзогенный серотонин довольно быстро метаболизируется в организме.

Приведенные выше результаты о влиянии ингибиторов МАО на бактериальную интоксикацию, инфекцию и чувствительность экспериментальных животных к антибиотикам можно резюмировать следующим образом:

1) ипрониазид увеличивает чувствительность кроликов (по некоторым сообщениям) и мышей к бактериальным эндотоксинам;

2) ипрониазид и индопан повышают чувствительность крыс к пневмококковой инфекции;

3) мексамин повышает чувствительность крыс к пневмококковой инфекции;

4) резерпин несколько снижает эффект ипрониазида на бактериальную интоксикацию и инфекцию и воспалительную реакцию;

5) ципрогептадин в используемой дозе не оказывает достаточного антагонистического эффекта на действие индопана в отношении инфекции, хотя сам повышает устойчивость крыс к пневмококковой инфекции, увеличивая их выживаемость;

6) индопан повышает чувствительность к антибиотикам: у крыс к тетрациклину, левомицетину, аурантину, у мышей — только к аурантину;

7) изменение чувствительности к антибиотикам под действием индопана, вероятно, в какой-то мере связано с его свойством угнетать активность МАО, так как введение серотонина мышам приводило к совершенно аналогичному изменению их реакции на те же антибиотики.

Все эти данные позволяют высказать предположение об участии серотонина в патогенезе бактериальных инфекций.

ВЛИЯНИЕ РЕЗЕРПИНА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ И ИНФЕКЦИЮ

Относительно действия резерпина на бактериальную интоксикацию и инфекцию имеются весьма скудные сведения. Так Shimamoto, Inoue, Konishi и Iwahara (1959) наблюдали в опытах на кроликах защитный эффект предварительно введенного резерпина против летального действия эндотоксина Schigella sonnei (штамм Okano)

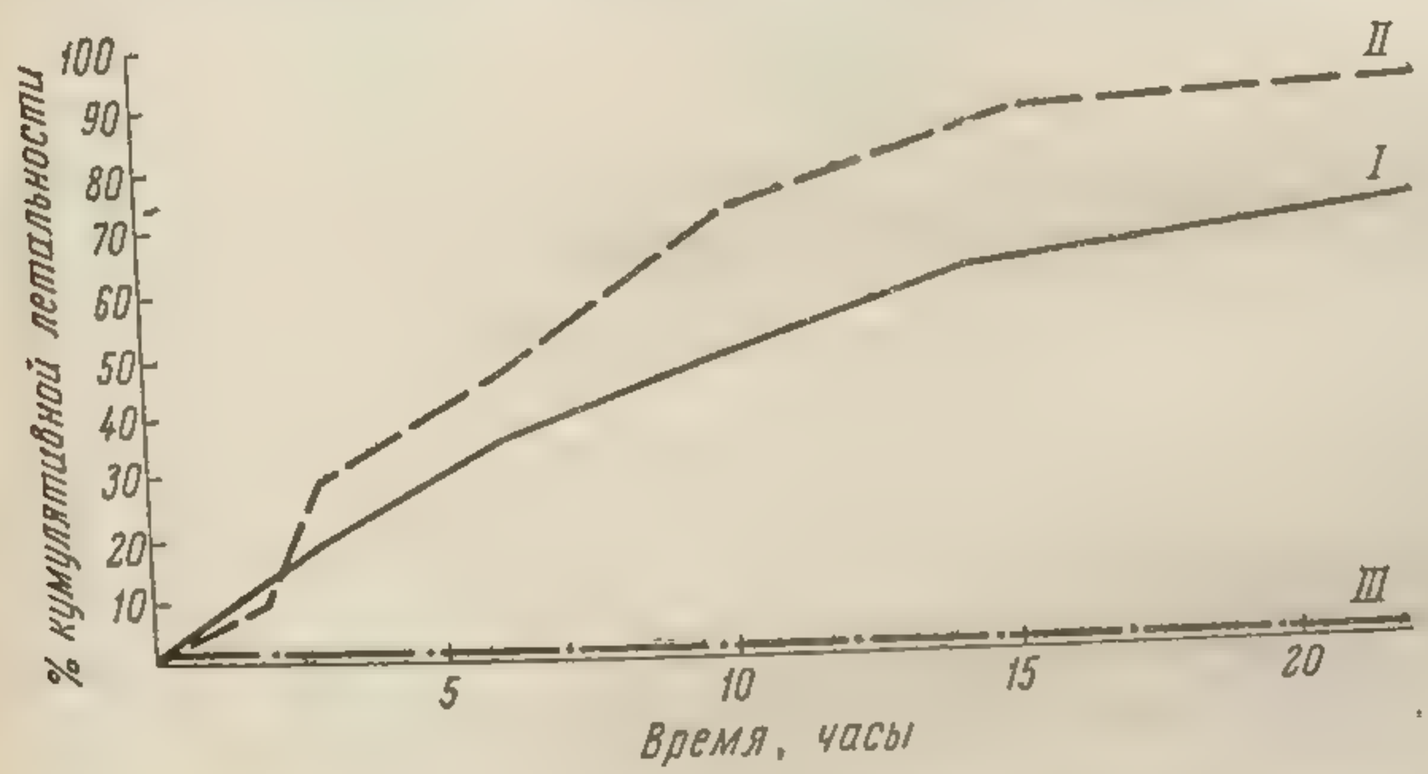


Рис. 29. Влияние резерпина на летальность кроликов при брюшнотифозной интоксикации

I — кролики, получившие резерпин и брюшнотифозную вакцину; *II* — кролики, получившие брюшнотифозную вакцину; *III* — кролики, получившие резерпин.

Кролики, обработанные резерпином в дозе 0,5—5 мг/кг и затем через 24 часа (когда прошло наркотизирующее действие резерпина) такой же дозой дизентерийного эндотоксина, жили 27 часов и более, 7 из 12 подопытных кроликов выжили.

В контрольной группе 1/3 животных погибла через 8—10 минут, остальные — через 6—18 часов после введения дизентерийного эндотоксина. Резерпин снижал пирогенное действие липо-полисахарида из Salmonella abortus на кроликов (Göing, 1959), оказывал защитное действие против анафилактического шока у мышей, сенсибилизированных убитыми нагреванием коклюшными палочками (Halpern, Neven, Branellec, Drudi-Bagasso, 1962). Наряду с этим Mishra и Sanyal (1959) сообщили, что истощение гистамина повторными инъекциями поли-

Таблица 12

Влияние резерпина на летальность кроликов при брюшнотифозной интоксикации

Препарат	Летальность (в %) через:						Выживаемость (в %)
	0—2 часа	2—3 часа	3—6 часов	6—10 часов	10—15 часов	15—22 часа	
Резерпин и брюшнотифозная вакцина . . .	4/30(13,3)	2/30(6,7)	5/30(16,7)	4/30(13,3)	4/30(13,3)	3/30(10)	8/30(26,7)
Брюшнотифозная вакцина	3/30(10)	6/30(20)	5/30(16,7)	8/30(26,7)	5/30(16,7)	1/30(3,3)	2/30(6,7)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

миксина Б или серотонина инъекциями резерпина вызывало у крыс снижение резистентности к Staphylococcus aureus.

З. А. Попененкова проводила исследования по изучению влияния резерпина на брюшнотифозную интоксикацию кроликов и экспериментальную пневмококкобую инфекцию крыс.

У кроликов, получавших внутривенно резерпин в дозе 3 мг/кг веса тела за 24 часа до внутривенного введения брюшнотифозной вакцины (убитая нагреванием брюшнотифозная вакцина из штамма Eberthella typhosa 495 в дозе 20 млрд. микробных тел на 1 кг веса), седативное действие препарата полностью прекращалось к моменту введения вакцины. Температура тела у этих животных снижалась на 2—3° через час после введения вакцины, тогда как в контрольной группе кроликов температура тела снижалась на 1° или оставалась без изменений. Через 2 часа после введения вакцины у большей части животных, получавших резерпин, температура тела была на 1,5—2° ниже исходной, у некоторых кроликов температура тела возвращалась к исходному уровню, в то время как в контрольной группе у большей части животных

Таблица 12

Влияние резерпина на летальность кроликов при брюшнотифозной интоксикации

Препарат	Летальность (в %) через:						Выживаемость (в %)
	0—2 часа	2—3 часа	3—6 часов	6—10 часов	10—15 часов	15—22 часа	
Резерпин и брюшнотифозная вакцина . . .	4/30(13,3)	2/30(6,7)	5/30(16,7)	4/30(13,3)	4/30(13,3)	3/30(10)	8/30(26,7)
Брюшнотифозная вакцина	3/30(10)	6/30(20)	5/30(16,7)	8/30(26,7)	5/30(16,7)	1/30(3,3)	2/30(6,7)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

миксина Б или серотонина инъекциями резерпина вызывало у крыс снижение резистентности к Staphylococcus aureus.

З. А. Попененкова проводила исследования по изучению влияния резерпина на брюшнотифозную интоксикацию кроликов и экспериментальную пневмококковую инфекцию крыс.

У кроликов, получавших внутривенно резерпин в дозе 3 мг/кг веса тела за 24 часа до внутривенного введения брюшнотифозной вакцины (убитая нагреванием брюшнотифозная вакцина из штамма Eberthella typhosa 495 в дозе 20 млрд. микробных тел на 1 кг веса), седативное действие препарата полностью прекращалось к моменту введения вакцины. Температура тела у этих животных снижалась на 2—3° через час после введения вакцины, тогда как в контрольной группе кроликов температура тела снижалась на 1° или оставалась без изменений. Через 2 часа после введения вакцины у большей части животных, получавших резерпин, температура тела была на 1,5—2° ниже исходной, у некоторых кроликов температура тела возвращалась к исходному уровню, в то время как в контрольной группе у большей части животных

температура тела на 1—2° превышала исходную величину или оставалась без изменений.

Внутривенное введение резерпина оказывало защитный эффект на кроликов против летального действия брюшнотифозной вакцины, замедляя гибель животных и

Таблица 13

Влияние резерпина на развитие местной воспалительной реакции крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Местная воспалительная реакция	Количество животных			
	в 1-е сутки		на 2-е сутки	
	резерпин и пневмококк	пневмококк	резерпин и пневмококк	пневмококк
Нет реакции	17	2	16	—
+	5	15	5	5
++	4	7	6	2
+++	4	6	3	6
++++	—	—	—	2

Условные обозначения: + гиперемия размером с 3-копеечную монету и инфильтрат размером с горошину; ++ инфильтрат размером с боб; +++ инфильтрат размером с грецкий орех; ++++ инфильтрат охватывает бок, паховую область, нижнюю конечность.

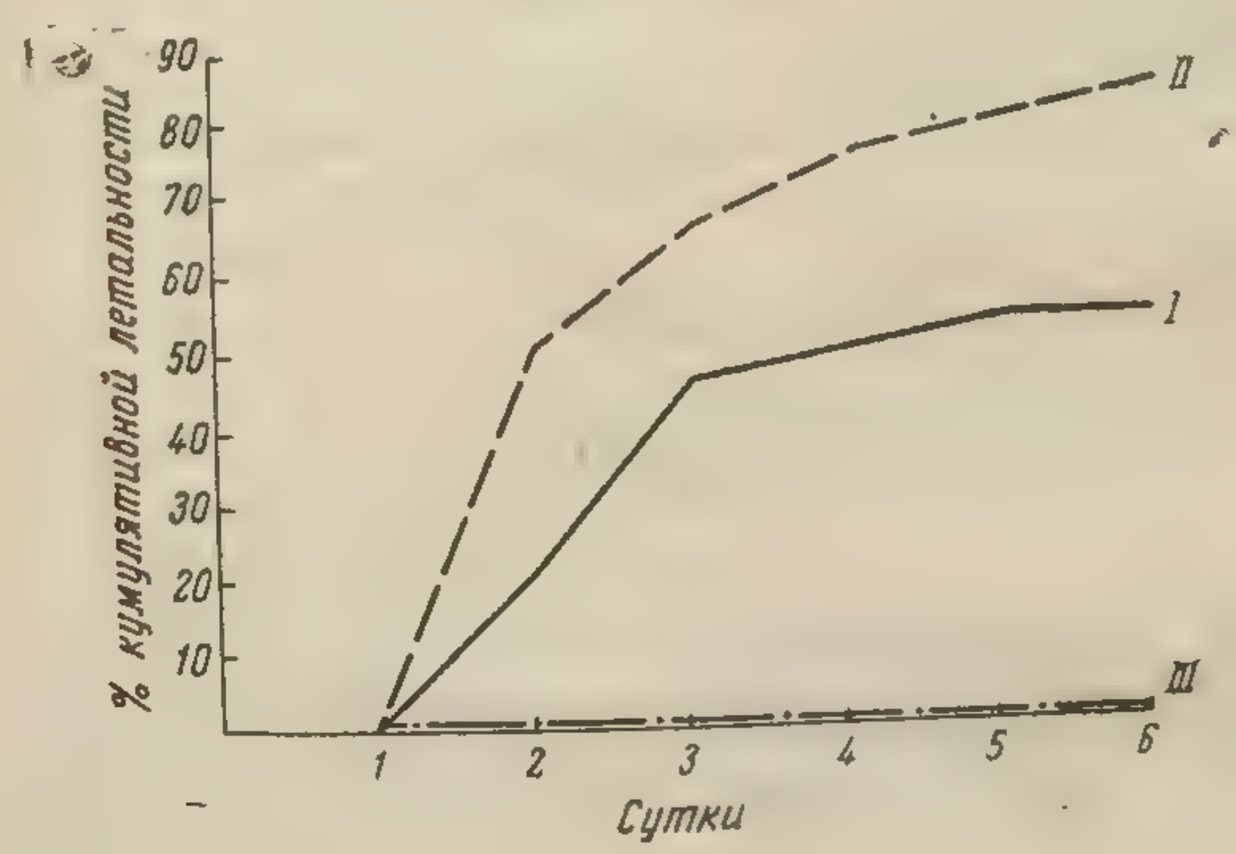


Рис. 30. Влияние резерпина на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции.

I — крысы, получившие резерпин и зараженные пневмококком; *II* — крысы, зараженные пневмококком, *III* — крысы, получившие резерпин.

Таблица 14

Влияние резерпина на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Препарат	Летальность (в %) на:						Выживаемость (в %)
	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки		
Резерпин и пневмококк	6/30(20)	8/30(26,7)	1/30(3,3)	1/30(3,3)	—		14/30(46,7)
Пневмококк	15/30(50)	5/30(16,7)	3/30(10)	1/30(3,3)	1/30(3,3)		5/30(16,7)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

повышая их выживаемость (рис. 29 и табл. 12). В группе животных, обработанных резерпином, погибло 50% кроликов в течение 6—10 часов после введения вакцины, за это же время в контрольной группе пало 73,4% животных.

Интересно отметить, что снижение чувствительности кроликов к летальному действию брюшнотифозной вакцины под влиянием резерпина находится в большой зависимости от пути введения последнего. З. А. Попененкова не наблюдала превентивного действия резерпина против летальной дозы брюшнотифозной вакцины при внутрибрюшинном (3 мг/кг за 24 часа и 3 часа до вакцины) и пероральном (3 мг/кг за 24 часа до вакцины) его введения.

В опытах с пневмококковой инфекцией резерпин вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 3 мг/кг веса тела за 24 часа до заражения пневмококком, одновременно с пневмококком и через 24 часа после заражения пневмококком. Резерпин в данной дозировке и при таком методе введения оказывал седативное действие, снижая температуру тела до 2—3°, тормозил развитие местной воспалительной реакции (табл. 13) и снижал чувствительность крыс к пневмококковой инфекции, увеличив выживаемость животных почти в 3 раза по сравнению с контролем (см. рис. 30 и табл. 14).

Таким образом, резерпин снижает чувствительность кроликов

Таблица 14

Влияние резерпина на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Препарат	Летальность (в %) на:					Выживаемость (в %)
	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	
Резерпин и пневмококк	6/30(20)	8/30(26,7)	1/30(3,3)	1/30(3,3)	—	14/30(46,7)
Пневмококк	15/30(50)	5/30(16,7)	3/30(10)	1/30(3,3)	1/30(3,3)	5/30(16,7)

Примечание. В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

повышая их выживаемость (рис. 29 и табл. 12). В группе животных, обработанных резерпином, погибло 50% кроликов в течение 6—10 часов после введения вакцины, за это же время в контрольной группе пало 73,4% животных.

Интересно отметить, что снижение чувствительности кроликов к летальному действию брюшнотифозной вакцины под влиянием резерпина находится в большой зависимости от пути введения последнего. З. А. Попененкова не наблюдала превентивного действия резерпина против летальной дозы брюшнотифозной вакцины при внутрибрюшинном (3 мг/кг за 24 часа и 3 часа до вакцины) и пероральном (3 мг/кг за 24 часа до вакцины) его введения.

В опытах с пневмококковой инфекцией резерпин вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 3 мг/кг веса тела за 24 часа до заражения пневмококком, одновременно с пневмококком и через 24 часа после заражения пневмококком. Резерпин в данной дозировке и при таком методе введения оказывал седативное действие, снижая температуру тела до 2—3°, тормозил развитие местной воспалительной реакции (табл. 13) и снижал чувствительность крыс к пневмококковой инфекции, увеличив выживаемость животных почти в 3 раза по сравнению с контролем (см. рис. 30 и табл. 14).

Таким образом, резерпин снижает чувствительность кроликов

к летальному действию брюшнотифозной вакцины и крыс к пневмококковой инфекции и тормозит развитие местного пневмококкового воспалительного процесса. Эти результаты согласуются с данными, полученными З. А. Попененковой в опытах с введением извне серотонина, 5-окситриптофана, 5-метокситриптамина и с ингибиторами МАО-ипразидом и индопаном при брюшнотифозной интоксикации и пневмококковой инфекции, а также с данными других авторов в опытах с интоксикацией, вызванной эндотоксинами из других видов бактерий (см. стр. 125, 126, 136). Они дают возможность прийти к заключению, что серотонин играет, по-видимому, отрицательную роль при интоксикации, вызванной бактериальными эндотоксинами, повышая, очевидно, чувствительность животных к эндотоксинам, и принимает участие в образовании воспалительного процесса, вызванного инфекционным агентом.

При этом необходимо оговориться, что мы не склонны сводить положительный эффект резерпина при бактериальной интоксикации и инфекции всецело к его механизму действия за счет освобождения серотонина из тромбоцитов и тканей, так как действие резерпина очень разностороннее и сложное. Помимо истощающего действия в отношении серотонина, он оказывает влияние на содержание адреналина и норадреналина в организме, их обмен и изменяет функциональное состояние гипофиза и надпочечников.

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ СЕРОТОНИНА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ И ИНФЕКЦИЮ

В литературе имеется ограниченное количество сведений относительно влияния антагонистов серотонина на бактериальную инфекцию и интоксикацию. На основании имеющихся данных складывается мнение, что разнообразные антагонисты серотонина оказывают положительный эффект при интоксикации, вызванной бактериальными эндотоксинами. Shimamoto, Inoue, Koizumi и др. (1958) установили, что бромистый амид лизергиновой кислоты (BOL_{148} 60 мкг/кг внутривенно или 500 мкг/кг

подкожно), введенный сразу же после 5 мкг/кг эндотоксина Schigella flexneri, задерживал появление диареи, гиперемии кожи и глаз, уменьшая появление петехий на конъюнктивальной мембране и отдаляя гибель кроликов, но BOL_{148} был недостаточно эффективен, чтобы предупредить в значительной степени гибель животных от данной дозы эндотоксина. Более высокие дозы BOL_{148} (1 мг и 1,5 мг/кг двукратно) защищали бо́льшую часть кроликов от летального действия 1 мг/кг эндотоксина Schigella flexneri. Недостаточный защитный эффект BOL_{148} от летального действия данного эндотоксина объясняется, по мнению авторов, не только слабой активностью BOL_{148} как антагониста серотонина и трудностями в отношении адекватного лечебного эффекта этого препарата, но и влиянием других факторов, которые могут играть также важные роли в токсичности эндотоксина.

Эти авторы также показали, что гепарин в дозе 15 мг/кг, введенный внутривенно сразу же после эндотоксина Schigella flexneri или sonnei, значительно снижал скорость гибели кроликов и уменьшал симптомы, вызванные эндотоксином. Эффект гепарина на степень гибели животных связан с предупреждением свертывания крови. Освобождение серотонина из тромбоцитов под действием эндотоксинов происходит, вероятно, на стенке периферических кровеносных сосудов, особенно капилляров. Это обстоятельство может рассматриваться как важный причинный механизм токсичности бактериального токсина.

Применение других производных лизергиновой кислоты было не менее эффективным. Предварительная обработка диэтиламидом лизергиновой кислоты снижала или предупреждала острую гипотензивную реакцию кошки на малые дозы (внутривенно 5 мг/кг) эндотоксина Escherichia coli (Gilbert, 1959). Метизергид [N-(1-(оксиметил)-пропил-4-метил-амид лизергиновой кислоты] снижал токсическое действие 5-окситриптофана на мышей (Kärja, Kärki, Tala, 1961). Работами Scherbel и Harrison (1959), Scherbel (1961) обнаружено, что у больных, страдающих ревматоидными артритами, имеется повышенная реактивность на серотонин, которая может быть нейтрализована антагонистами серотонина. Такой сильный антагонист серотонина, как 1-метил-мезергин-тартрат, снижает боль, отек и воспаление в по-

раженном ревматизмом суставе при введении его в воспалительный сустав (Scherbel, Harrison, 1959), подобно тому как различные производные лизергиновой кислоты тормозят развитие отека, вызываемого серотонином в эксперименте (Doepfner, Cerletti, 1958).

Бензиловый аналог серотонина (1-бензил-2,5-диметил серотонин, BAS), являющийся антиметаболитом серотонина, задерживал летальный эффект эндотоксина из Escherichia coli у мышей, предварительно получивших этот антагонист серотонина (Des Prez, Fallon и Hook, 1961).

ЦИПРОГЕПТАДИН

Ципрогептадин (см. стр. 88) препятствует летальному эффекту серотонина на мышах, предварительно обработанных Hemophilus pertussis (Bodi, Sirgler, Brown a. oth., 1961). Ципрогептадин блокирует развитие отека, вызываемого серотонином или яичным белком у крыс. В отношении этих тестов ципрогептадин обладает такой же или более высокой активностью, чем диэтиламид лизергиновой кислоты (Bodi, Siegler, Brown, Gershenfeld, Nodine, 1961; Stone, Wenger, Ludden a. oth., 1961; Selye, Gattiani, Tuchweber, 1962).

Ципрогептадин подавляет и ослабляет микроскопические повреждения при периартериитах и панартериитах, вызванных сенсибилизацией субанафилактическими дозами бычьей сыворотки (Cohen, Sapp, 1960), оказывает защитное действие от смертельного термического ожога у мышей (Ganley, 1962).

Ципрогептадин нашел применение при аллергических заболеваниях. Наибольший положительный эффект он дает при аллергических кожных заболеваниях и вазомоторных ринитах (Bodi, Sieger, Brown, Gershenfeld, Nodine, 1961; Naranjo, 1962; Miller, 1963) и не имеет преимущества перед другими антигистаминными и антисеротонинными препаратами при лечении бронхиальной астмы (Bodi и др., 1951; Naranjo, 1962; Lavenstein, Dacaney, Lagusna, von Metre, 1962) и сенной лихорадки (Smellie, Frey, 1962).

Ципрогептадин оказывает лечебное действие при синдроме «демпинга», развивающемся у больных после

резекции желудка. По мнению авторов, в патогенезе этого синдрома играет роль серотонин (Johnson, Sloop, Jesseph и Harkins, 1962).

З. А. Попененкова изучала сравнительное действие ципрогептадина (антагонист серотонина и гистамина) и димедрола (антагонист гистамина) на развитие местной воспалительной реакции, течение и исход заболевания у крыс, зараженных внутрикожно пневмококком. Ципрогептадин в дозе 150 мкг и димедрол — 10 мг на 1 кг веса тела вводили внутримышечно 3 раза в день в течение 4 дней. Первое введение препаратов было произведено за 30 минут до заражения пневмококком. Крысы, леченные ципрогептадином, легче контрольных (нелеченых) переносили пневмококковую инфекцию. Они были активны, подвижны, сохраняли нормальный аппетит. Воспалительная реакция у них была менее выражена в первые сутки болезни, медленно развивалась и не достигала той интенсивности, какая наблюдалась у нелеченых животных в более поздние сроки (табл. 15).

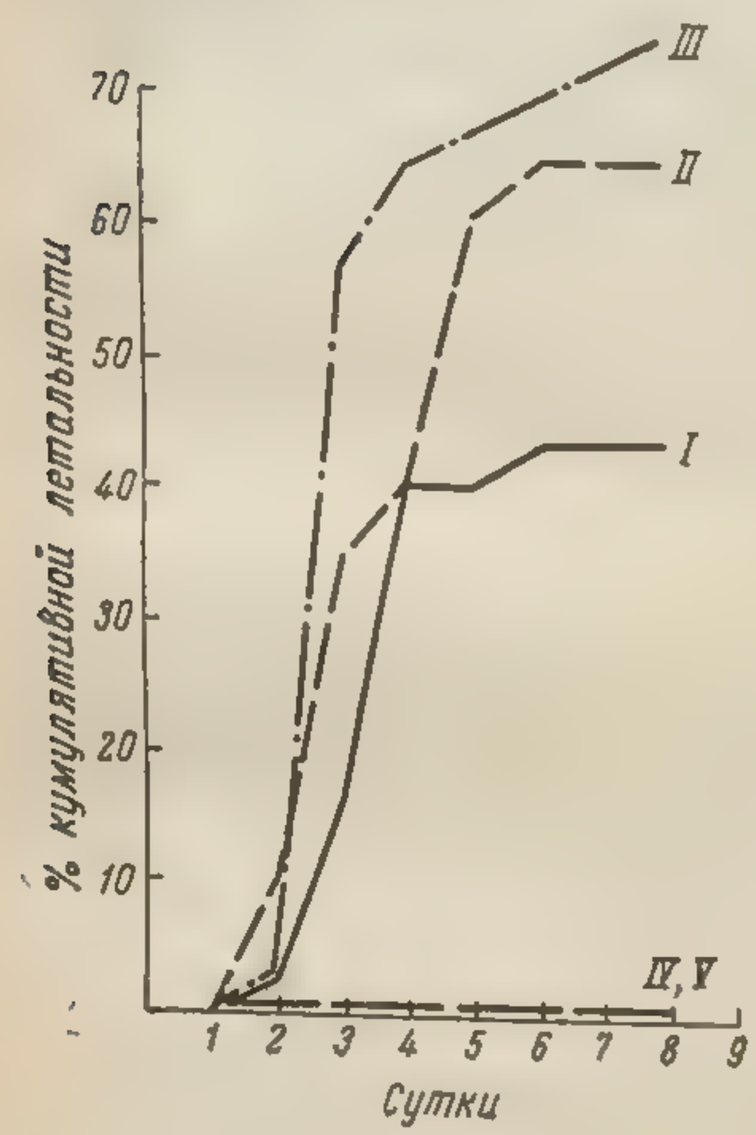


Рис. 31. Влияние ципрогептадина и димедрола на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции.

I — крысы, зараженные пневмококком и леченные ципрогептадином; *II* — крысы, зараженные пневмококком и леченные димедролом; *III* — крысы, зараженные пневмококком; *IV* — крысы, получавшие ципрогептадин; *V* — крысы, получавшие димедрол.

Ципрогептадин замедлял развитие пневмококковой инфекции и снижал летальность крыс (рис. 31 и табл. 16). Так, на 3-и сутки после заражения пневмококком погибли только 16,6% животных, леченных ципрогептадином, тогда как в нелеченой группе — 56,7%. При лечении ципрогептадином выжило 56,7% животных, без лечения только — 26,7%. Снижение чувствительности крыс к пневмококковой инфекции под влиянием ципрогептадина не связано с антибактериальным действием препарата, так как в опытах in vitro ципрогептадин в дозах

Таблица 15

Влияние ципрогептадина и димедрола на развитие местной воспалительной реакции крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Местная воспалительная реакция	Количество животных					
	1-е сутки			2-е сутки		
	ципрогептадин + пневмококк	димедрол + пневмококк	пневмококк	ципрогептадин + пневмококк	димедрол + пневмококк	пневмококк
Нет реакции	9	6	4	7	2	4
+	14	1	10	5	1	4
++	4	7	8	13	6	5
+++	3	16	8	4	7	2
++++	—	—	—	—	11	14

Условные обозначения: + гиперемия размером с 3-копеечную монету и инфильтрат размером с горошину; ++ инфильтрат размером с боб; +++ инфильтрат размером с грецкий орех; ++++ инфильтрат охватывает бок, паховую область, нижнюю конечность.

2,5 мкг/мл питательной среды не задерживал размножения пневмококка.

Сравнительное изучение действия димедрола показало, что он менее эффективен, чем ципрогептадин в отношении пневмококковой инфекции крыс. Димедрол оказывал менее выраженное антивоспалительное действие (см. табл. 15) и не давал столь заметного, как ципрогептадин, улучшения в общем состоянии животных.

У животных, леченных димедролом, отмечалась большая вялость, понижение аппетита, малая подвижность. Димедрол уступал ципрогептадину в снижении летальности животных от пневмококковой инфекции (см. рис. 31 и табл. 16). На 3-и сутки после заражения пневмококком погибло 33,3% животных, леченных димедролом, т. е. в 2 раза больше, чем при применении ципрогептадина. При лечении димедролом выживаемость составляла 36,7% и была в 1,5 раза ниже, чем при использовании ципрогептадина, и только на 10% выше, чем в нелеченой группе животных.

Следовательно препарат, обладающий одновременно и антисеротониннымн, и антигистаминными свойствами, был значительно эффективнее только антигистамина в отношении повышения устойчивости животных к пневмококковой инфекции.

Аминазин

Аминазин (см. раздел I, главу 6 «Освободители и антагонисты серотонина») оказывает благоприятное действие при различных эндотоксемиях бактериального происхождения.

Премедикация аминазином значительно снижала смертность мышей от эндотоксина из Escherichia coli и Salmonella typhosa. Значительное защитное действие препарата наблюдалось и при введении его через 2 часа после эндотоксина Escherichia coli. В то же время премедикация аминазином увеличивала смертность мышей от токсина Clostridium perfringens (Noyes, Sanford, Nelson, 1956). Lasker и Fox (1960) подтвердили защитное действие аминазина на мышей против летального эффекта эндотоксина Escherichia coli (Difco). Аминазин не оказывал защитного эффекта против летального действия эндотоксина ASLD на адренал- или гипофизэктомированных мышей, но несколько удлинял переживаемость этих животных (Parant, 1962). В то же время применение аминазина значительно пролонгировало переживание интактных и адреналэктомированных мышей, обработанных летальными дозами бруцеллезного эндотоксина. По мнению Abernathy, Halberg и Spink (1957), этот защитный эффект аминазина явно не зависит от кортикоидной стимуляции, седативного, адренолитического, антигистаминного и гипотермического эффектов препарата.

Предварительная обработка аминазином предупреждала развитие адреналин-эндотоксинных повреждений кожи и геморрагических некрозов у кроликов. Аминазин был эффективен при использовании эндотоксинов из Escherichia coli, Sarcina equi, Schigella paradysenteriae, Salmonella marcescens, Eberthella typhosa, Meningococcal filtrate (Thomas, 1956).

З. А. Попененкова изучала влияние аминазина на течение, исход пневмококковой инфекции кроликов и биохимические сдвиги в их крови, в надпочечниках, вызываемые этой инфекцией (В. С. Митрофанов, З. А. Попененкова и др., 1958; З. А. Попененкова, 1963).

Аминазин (ларгактил французской фирмы Specia) вводили внутримышечно в течение 2—3 дней в дозе 4 мг/кг 3 раза в день с 4-часовыми интервалами между

Таблица 16

Влияние ципрогептадина и димедрола на летальность крыс при экспериментальной пневмококковой инфекции

Препарат	Летальность (в %) на:						Выживаемость (в %)
	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки	
Ципрогептадин и пневмококк	1/30(3,3)	4/30(13,3)	7/30(23,3)	—	1/30(3,3)	—	17/30(56,7)
Димедрол и пневмококк	3/30(10)	7/30(23,3)	2/30(6,7)	6/30(20)	1/30(3,3)	—	11/30(30,7)
Пневмококк	1/30(3,3)	16/30(53,3)	2/30(6,7)	1/30(3,3)	1/30(3,3)	1/30(3,3)	8/30(26,7)

Примечание: В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

Таблица 17

Влияние аминазина на летальность кроликов при пневмококковой инфекции

Препарат	Летальность (в %) на:							Выживаемость (в %)
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки	
Аминазин и пневкокк	2/15(13,4)	8/15(53,6)	5/15(33)	—	—	—	—	0
Пневмококк . . .	—	—	2/15(13,4)	1/15(6,6)	3/15(20)	6/15(40)	3/15(20)	0
Аминазин	—	1/15(6,6)	—	—	—	—	—	14/15(93,4)

Примечание: В числителе — число погибших (или выживших) животных, в знаменателе — общее число животных в опыте, в скобках — процент летальности (или выживаемости).

инъекциями. Первое введение препарата производили за 30 минут до заражения пневмококком. Под влиянием аминазина значительно повышалась чувствительность к пневмококковой инфекции, отягощалось состояние и ускорялась гибель кроликов (рис. 32 и табл. 17).

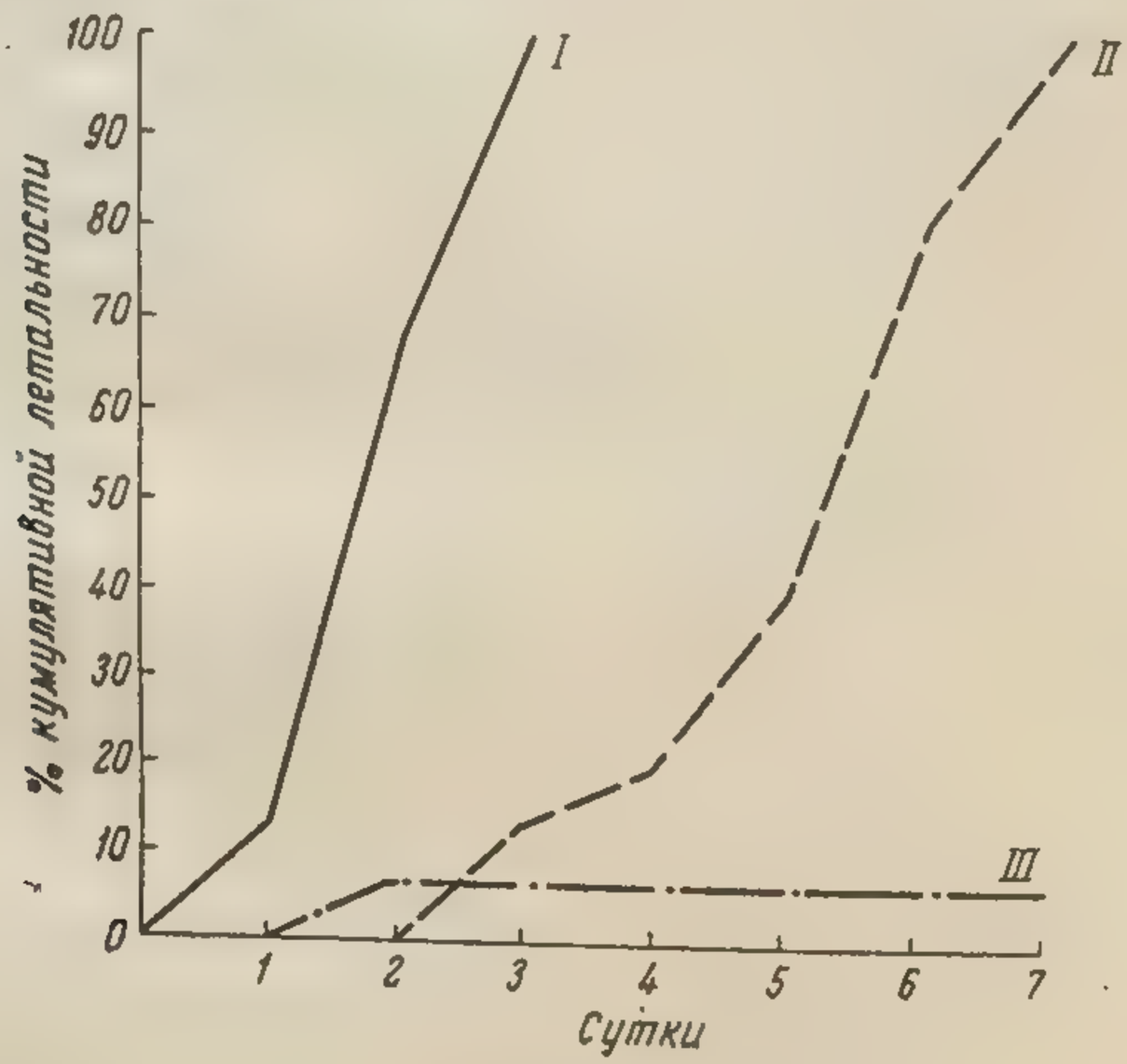


Рис. 32. Влияние аминазина на летальность кроликов при экспериментальной пневмококковой инфекции.

I — кролики, зараженные пневмококком и леченные аминазином; *II* — кролики, зараженные пневмококком; *III* — кролики, получавшие аминазин.

В группе, леченной аминазином, гибель животных началась уже в 1-е сутки пневмококковой инфекции. На 2-е сутки после введения пневмококка погибло 57%, а на 3-и — 100% животных. В контрольной группе (нелеченые животные) гибель животных началась только через 3 суток после заражения, при этом через 3 суток погибло 13,4%, на 5-е сутки — 40% животных. Большая часть животных (60%) погибла лишь на 6—7-е сутки после заражения пневмококком.

О противовоспалительном действии аминазина при пневмококковой инфекции судить трудно, так как гибель кроликов, леченных этим препаратом, в большинстве случаев наступала раньше, чем успевала развиться местная воспалительная реакция у контрольных животных. Од-

нако Н. С. Толмачевой (В. С. Митрофанов, З. А. Попененкова, Н. С. Толмачева и др., 1958) было показано, что аминазин подавляет развитие первой фазы асептической воспалительной реакции у крыс; это выражается в уменьшении воспалительного отека.

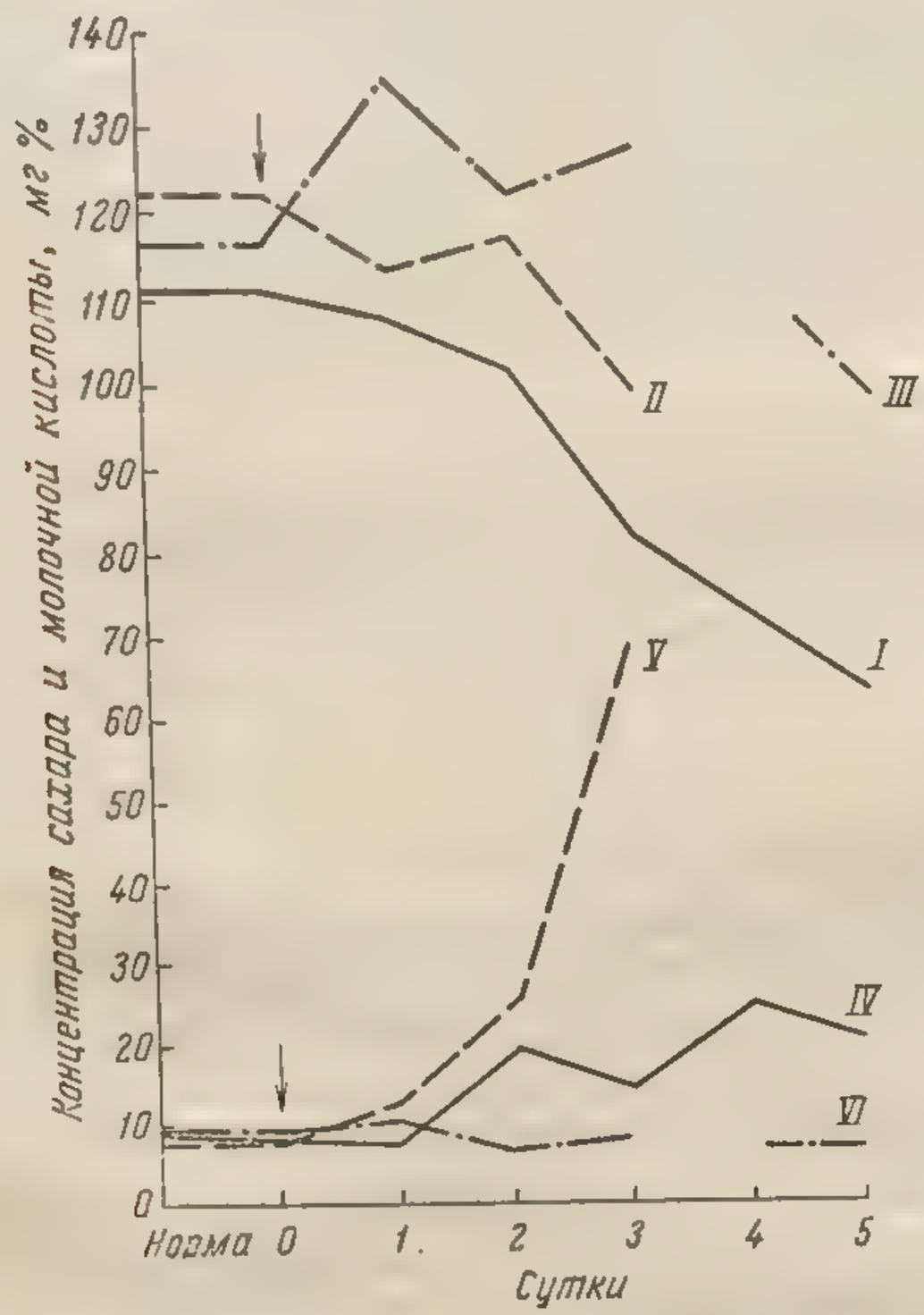


Рис. 33. Изменение концентрации сахара и молочной кислоты в крови при введении аминазина кроликам, зараженным пневмококком.

I, IV — пневмококк; *II, V* — пневмококк и аминазин; *III, VI* — аминазин; *I, II, III* — сахар; *IV, V, VI* — молочная кислота. Стрелка — введение пневмококка.

Относительно эффекта аминазина на биохимические сдвиги, возникающие при пневмококковой инфекции кроликов, получены следующие результаты (З. А. Попененкова, 1963). Аминазин не оказывал существенного влияния на изменение концентрации сахара в крови кроликов, зараженных пневмококком. У кроликов, зараженных пневмококком, наблюдалось постепенное снижение кон-

центрации сахара в крови. Количество сахара начинало уменьшаться на 2—3-и сутки после заражения и доходило до очень низких цифр за несколько часов до гибели животных, т. е. на 5-е сутки. У некоторых животных концентрация сахара составляла 43 мг%, т. е. снижалась более чем на 50% (в среднем в норме концентрация сахара была 111 мг%, а на 5-е сутки после заражения она падала до 64 мг%) (см. рис. 33, *I*). Вследствие более ранней гибели от пневмококковой инфекции у кроликов, леченных аминазином, не наблюдалось гипогликемии, но имелась тенденция к пониженню уровня сахара в крови (рис. 33, *II*). Введение аминазина незараженным кроликам не оказывало существенного действия на концентрацию сахара в крови. Подъем кривой сахара через сутки после начального введения аминазина не выходил за верхние границы возможных физиологических колебаний. После прекращения введения препарата здоровым кроликам концентрация сахара в их крови была 100 мг% (рис. 33, *III*).

Аминазин также не влиял существенным образом на повышение концентрации молочной кислоты в крови, вызываемое пневмококковой инфекцией, у кроликов в течение первых 2 суток (рис. 33, *IV* и *V*). За этот период болезни концентрация молочной кислоты возрастала примерно в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Определение количества молочной кислоты, произведенное у кролика, леченного аминазином за несколько часов до его гибели, на 3-и сутки заболевания, обнаружило чрезвычайно высокое количество лактата в его крови — 73,3 мг%. В крови у кроликов, зараженных пневмококком ни на 3-и сутки заболевания, ни в более поздние сроки (4—5-е сутки после заражения пневмококком) не наблюдалось столь высокого уровня молочной кислоты, хотя у некоторых из них кровь также бралась за несколько часов до их гибели (рис. 33, *IV*). Введение аминазина здоровым кроликам не оказывало действия на концентрацию молочной кислоты в их крови.

Заражение пневмококком вызывало у кроликов гиперадреналинемию (рис. 34, *I*). Возрастание концентрации адреналина в крови животных начиналось на 4-е сутки с момента введения пневмококка, через 5 суток концентрация адреналина увеличивалась примерно в 2,5—3 раза (0,058—0,068 мг%). Введение аминазина

кроликам, зараженным пневмококком, не отразилось на концентрации адреналина (0,016 мг%) в крови через 24 часа после заражения пневмококком. В дальнейшем результаты были неоднородны. Через 2 суток имелись кролики с повышенным (0,033—0,036 мг%) и с нормальным (0,015 мг%) содержанием адреналина. Через 3 су-

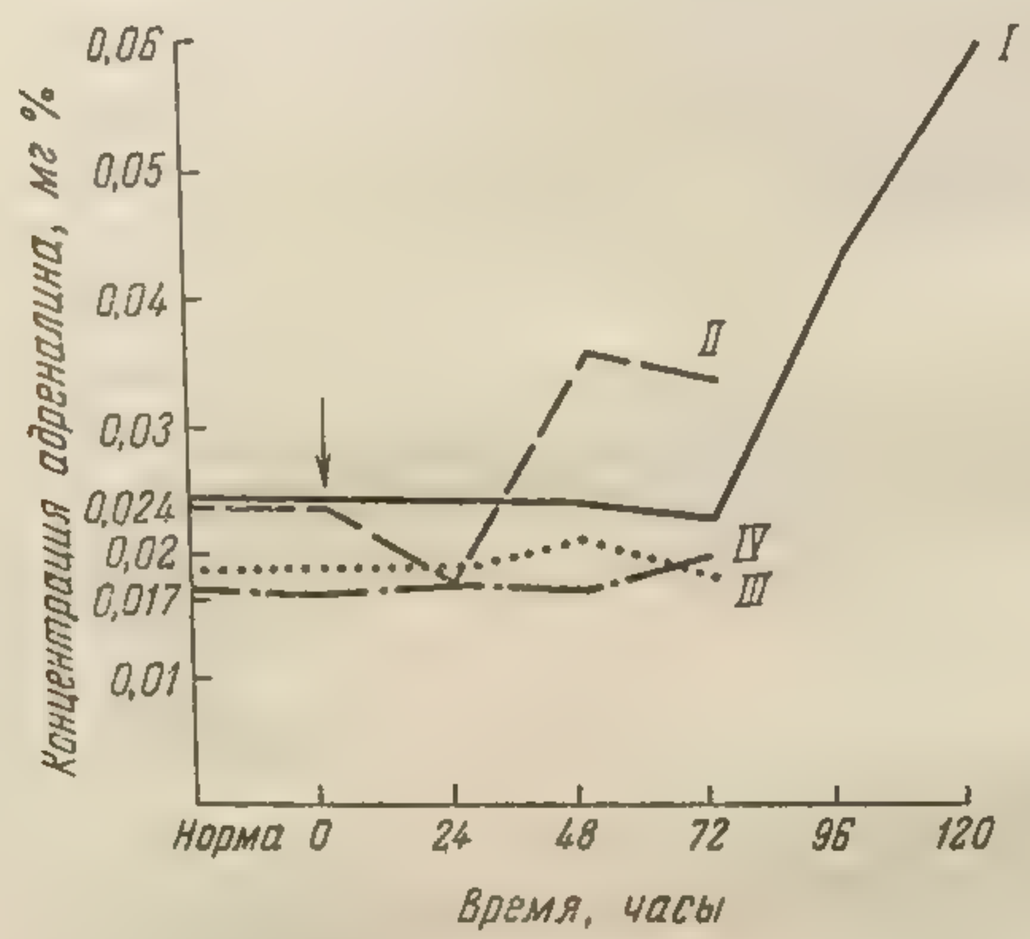


Рис. 34. Изменение концентрации адреналина в крови при введении аминазина кроликам, зараженным пневмококком.

I — пневмококк; *II* — пневмококк и аминазин; *III* — аминазин; *IV* — физиологический раствор. Стрелка — введение пневмококка.

ток был жив только один кролик, у которого концентрация равнялась 0,034 мг% (рис. 34, *IV*). Введение аминазина здоровым кроликам не изменяло уровня адреналина в их крови.

При пневмококковой инфекции вес надпочечников увеличивался примерно в 2 раза, а количество адреналина в них снижалось приблизительно в 6 раз (при расчете на 1 мг надпочечниковой ткани). Введение аминазина зараженным пневмококком кроликам вызывало еще большее уменьшение количества адреналина в надпочечниках (в 8—9 раз). Введение аминазина здоровым кроликам также вело к падению содержания адреналина в надпочечниковой ткани (в среднем в 2,5 раза) (табл. 18).

При лечении аминазином наблюдался подъем концентрации аскорбиновой кислоты (с 0,6 до 1,15 мг%) в крови кроликов с пневмококковой инфекцией (рис. 35, *II*). В связи с тем что у 3 из 34 обследованных кроликов концентрация аскорбиновой кислоты в норме соответствовала 1,08—1,2 мг%, трудно решить, зависит ли это повышение от инфекции и применения аминазина или здесь имеют место физиологические колебания концентрации аскорбиновой кислоты в крови. В контрольных группах не отмечалось существенных изменений в уровне аскорбиновой кислоты в крови. Аминазин не оказывал влияния на количество аскорбиновой кислоты в надпочечниках здоровых кроликов и не изменял степени ее уменьшения при заражении животных пневмококком. Содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках кроликов, зараженных пневмококком, уменьшалось примерно в 4 раза в 1 мг надпочечниковой ткани (табл. 19).

Таким образом, аминазин повышал чувствительность кроликов к пневмококковой инфекции, не препятствовал развитию биохимических нарушений в организме, вызываемых инфекцией, и даже увеличивал снижение содержания адреналина в надпочечниках больных кроликов.

Вероятно, симпатолитическое, ваголитическое и ганглиоблокирующее свойства аминазина, а также его угнетающее действие на адреналиногенные клетки надпочечников (M. Brunaud, S. Brunaud, Decourt, 1953) являются причиной снижения резистентности животных к пневмококковой инфекции. К тому же проведенные З. А. Попененковой исследования по изучению влияния препаратов, являющихся более сильными антигистаминами, чем аминазин, но не обладающих нейроплегическими свойствами, а именно димедрола на пневмококковую инфекцию (З. А. Попененкова, А. М. Харитонова, 1958) и брюшнотифозную интоксикацию (З. А. Попененкова, Н. В. Свинкина, 1953) кроликов, а также пневмококковую инфекцию крыс (З. А. Попененкова, 1965) и диазолина на брюшнотифозную интоксикацию кроликов (З. А. Попененкова, 1958), показали, что эти вещества или снижали в некоторой степени чувствительность животных к бактериальной инфекции и интоксикации (димедрол при пневмококковой инфекции крыс и брюшноти-

Таблица 18

Изменение содержания адреналина в надпочечниках кроликов, получавших аминазин при пневмококковой инфекции (средние данные $M \pm m$)

Препарат	Число животных	Вес надпочечников, мг на 1 кг веса тела	Количество адреналина в надпочечниках, мкг		
			в 1 мг ткани	в обоих	на 1 кг веса тела
Аминазин и пневмококк . . .	15	180,7±5,2	0,026±0,002	11,9±1,53	5,24±0,5
Пневмококк	15	200,3±3,8	0,035±0,003	21,6±2,7	7,26±0,4
Аминазин	14	152,6±4,2	0,075±0,006	33,4±1,92	11,72±0,7
Физиологический раствор . . .	15	107,3±2,1	0,222±0,016	64,77±2,5	23,12±0,8

Таблица 19

Изменение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках кроликов, получавших аминазин при пневмококковой инфекции (средние данные, $M \pm m$)

Препарат	Число животных	Вес надпочечников, мг на 1 кг веса тела	Количество аскорбиновой кислоты в надпочечниках, мкг		
			на 1 мг ткани	в обоих	на 1 кг веса тела
Аминазин и пневмококк . . .	13	187,4±2,7	0,84±0,12	403,5±75,0	162,6±29,4
Пневмококк	15	200,3±3,8	0,65±0,09	382,3±44,6	132,7±15,8
Аминазин	14	152,6±4,2	2,63±0,26	1027,4±68,3	371,29±34,2
Физиологический раствор . . .	15	107,3±2,1	2,71±0,28	826,4±79,5	271,8±17,6

фозной интоксикации кроликов), отдаляя или снижая гибель животных, или не оказывали действия на летальный эффект бактериальных эндотоксинов (диазолин при брюшнотифозной интоксикации кроликов) и бактериаль-

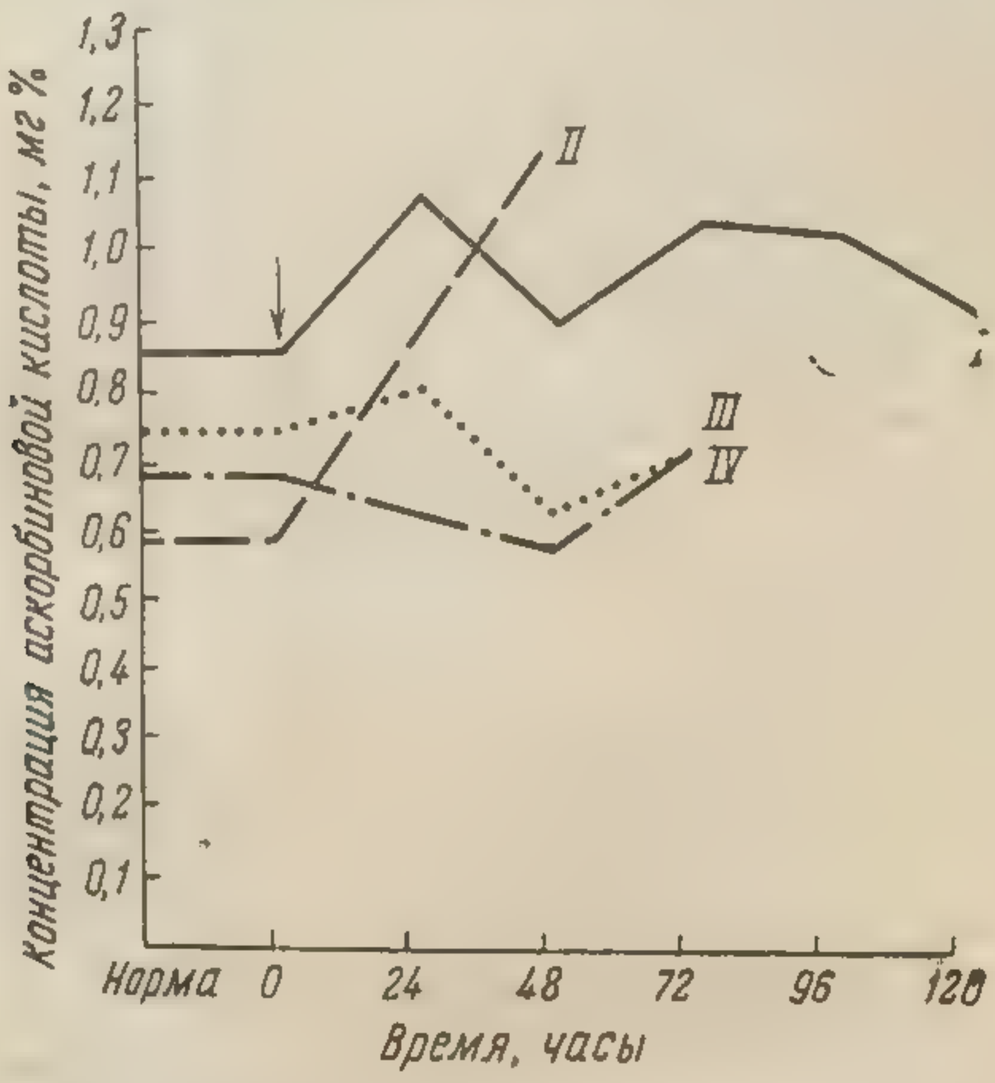


Рис. 35. Изменение концентрации аскорбиновой кислоты в крови при введении аминазина кроликам, зараженным пневмококком.

I — пневмококк; *II* — пневмококк и аминазин; *III* — аминазин; *IV* — физиологический раствор. Стрелка — введение пневмококка.

ной инфекции (димедрол при пневмококковой инфекции кроликов). При этом необходимо указать, что димедрол препятствовал снижению содержания адреналина в надпочечниках кроликов при брюшнотифозной интоксикации и пневмококковой инфекции.

ГЛАВА 3

РОЛЬ СЕРОТОНИНА ПРИ АНАФИЛАКСИИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЯХ

Еще в начале XX столетия один из основоположников учения об анафилаксии Richet (1898—1902) предполагал, что все клинические явления, наблюдаемые в течение развития этого процесса, зависят от действия какого-то токсического вещества («анафилотоксина»), которое должно было образоваться или освобождаться в результате соединения антигена (аллергена) с его специфическим антителом. Однако подобное освобождение какого-либо «яда» от преципитата, полученного при содействии антигена с антителом, никому не удалось тогда доказать, даже при одновременном воздействии комплемента (Friedberger, 1909; Bordet, 1924). Только обнаружение в 1910 г. Dale и Laidlow того факта, что между фармакологическим действием гистамина и симптомами анафилактического шока существует большое сходство, послужило одним из основных аргументов в пользу концепции о роли данного вещества в патогенезе анафилактического шока. Такое предположение казалось тем более вероятным, потому что, с одной стороны, использованием различных методов количественного определения гистамина в крови и органах животных, страдающих анафилактическим шоком, удалось установить наличие определенных соотношений между повышением концентрации гистамина, или Н-вещества Льюиса (Lewis, 1927), и тяжестью вызванного шока, а с другой стороны, у различных видов животных симптомы, вызванные парентеральным введением гистамина, были хотя и не совсем одинаковые, но очень сходные с симпто-

мами, типичными для аллергического шока у тех же животных.

Такая унитарная «гистаминная теория» не могла, однако, объяснить всю разнообразность явлений, которые обнаруживались при анафилактическом шоке у разных видов животных и даже у каждого животного. Между тем еще в 1909 г. Biedl и Kraus (1909), Weiss и Tsuru (1910) и впоследствии многие другие авторы уделяли большое внимание изучению падения содержания лейкоцитов и тромбоцитов в циркулирующей крови, которое постоянно обнаруживается при анафилаксии. Значение этих количественных изменений форменных элементов крови, которые Widal, Abrami, Brissaud и Joltrain (1914) трактовали как следствие «гемокластического кризиса», а позже Vaughan (1935) использовал с диагностическими целями под названием «лейкопенического индекса», было еще раньше отмечено von Pirquet и Schick (1905) при изучении так называемой сывороточной болезни.

Между тем решающее значение для установления механизма явлений, развивающихся при анафилактическом шоке и аллергических состояниях, имело открытие, сделанное в 1941 г., что при анафилаксии в печени собак наблюдается дегрануляция тучных клеток (Jaques, Waters, 1941). Многочисленными исследованиями различных авторов (Stuart, 1952; Mota, Vugman, 1956; Smith, 1959, и др.) было затем доказано, что введение антигена у специфически сенсибилизированных животных вызывает дегрануляцию тучных клеток преимущественно в тех органах, которые считаются «шоковыми», в связи с тем что особенно в них наблюдаются наиболее выраженные анафилактические явления (печень у собак, бронхи и легкие у морских свинок, кожа у кроликов), хотя, как надо было полагать, дегрануляция тучных клеток в данных случаях может также происходить в других частях тела, откуда освобождающиеся активные вещества могут распространяться по всему организму и достигать соответствующие эффекторные субстраты. При этом было одновременно установлено, что главным реагирующим субстратом в отношении активных веществ, освобождающихся в течение анафилактического процесса, является гладкая мышечная ткань (бронхов, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки и кровеносных сосудов). Это

позволило разработать метод для установления и изучения in vitro многих явлений и факторов, связанных с аллергическими реакциями (тест Шульца—Дейла) (Dale, 1913).

Одновременно, кроме реакций со стороны гладких мышечных тканей, было также обнаружено повышение проницаемости капиллярного эндотелия, обусловливающее развитие отеков и диапедеза форменных элементов крови. Подобные изменения проницаемости клеток кровеносных капилляров были также использованы в качестве теста in vitro для изучения проблемы анафилаксии по методу Manwaring и Kusama (1917).

Таким образом, стало понятно, почему, несмотря на то что у разных видов животных анафилактическая реакция может выражаться различными явлениями (гипотония, брадикардия, бронхоспазмы, гиперперистальтика кишечника с поносами и т. д.), во всех случаях механизм их возникновения может в конечном счете быть одинаковым, а именно обусловленным действием эндогенных веществ, освобождающихся в результате соединения антигена с предсуществующим специфическим антителом, на гладкую мышечную ткань и на эндотелий сосудов. Что такое действие осуществляется не через нервную систему, а обусловлено прямым воздействием на реагирующие субстраты, было доказано изучением реакции зрачков при анафилаксии после полной денервации глаза (Bender, 1943).

Эти данные, кроме того, окончательно доказали, что, хотя гистамин и может играть определенную роль в генезе анафилактического шока, необходимо было допустить освобождение других активных веществ, так как у ряда животных (кошка, собака, кролик) гистамин вызывает расширение зрачков, в то время как у них при анафилактическом шоке наблюдается очень выраженное сужение зрачка (Ayo, 1943; Ayo, Arthus, 1937). Так как реакция сужения зрачков не блокируется атропином, нельзя было предполагать, что она была связана с действием ацетилхолина. С другой стороны, Kellaway и Trethewie (1940) доказали, что одновременно с гистамином при анафилактическом шоке освобождается другое, медленно реагирующее вещество, которое могло оказаться ответственным фактором в генезе анафилактического сужения зрачков.

Для исследования субстрата, способного освободить активные вещества, ответственные за различные реакции, возникающие при анафилактическом шоке, имело большое значение установление того факта, что у сенсибилизированного животного сохраняется анафилактическая реактивность и можно вызвать шок даже в том случае, если кровь его заменяется полностью кровью другого, нормального, несенсибилизированного животного (Manwaring, 1911). Отсюда был сделан вывод, что, как правило, необходимая для развития анафилаксии реакция антиген—антитело должна происходить в каких-то тканях или клетках, в которых находятся предварительно фиксированные («сессильные») антитела. В пользу этой концепции говорили различные факты. Так, реакцию Шульца—Дейла можно получить под влиянием специфического антигена даже в хорошо отмытых от крови изолированных органах.

Далее, присутствие высокого титра антител в циркулирующей крови животного защищает его от анафилактического шока при введении антигена, так как в этих случаях введенный антиген связывается циркулирующим антителом, прежде чем он достигает соответствующие сенсибилизированные субстраты. Наоборот, анафилактическая реакция возникает у сенсибилизированных животных в отсутствие какого-либо обнаруживаемого антитела в циркулирующей крови (Humphrey, 1959).

Установлено также, что при пассивной сенсибилизации количество антител, необходимое для внутривенного введения, чтобы вызвать смертельный анафилактический шок, тем меньше, чем больше времени проходит перед внутривенным введением разрешающей дозы антигена (Benacerraf, Kabat, 1949).

Совершенно понятно, почему внимание исследователей было обращено на изучение морфологических и биологических изменений, происходящих в тканях сенсибилизированных животных под действием введенного антигена. Ранее отмечавшееся постоянное появление при анафилактическом шоке лейкопении и тромбоцитопении можно было объяснить перераспределением форменных элементов крови вследствие падения кровяного давления, обусловливающим их кумуляцию, особенно в капиллярах печени и легких (О. С. Глазман с сотрудниками, 1942; Bickel, Frommel, 1924; Lecomte, 1956; Webb, 1924). Поми-

мо этого, было также отмечено, что лейкоциты и тромбоциты могут подвергаться агглютинации, разрушению и лизису как in vivo, так и in vitro (Wittkower, 1923; Squier, Lee, 1937; Rocha e Silva, 1950; Pettay, 1952; Hoigné, Storck, 1953; Waksman, 1953; Hoigné, Flückiger, Flückiger, Storck, 1954; Hartman, Hoch, 1955; Storck, Hoigné, Koller, 1955; Miescher, Straessle, 1956, и др.).

Однако вопрос о клеточных субстратах, из которых под влиянием комплекса антиген — антитело освобождаются активные вещества, ответственные за функциональные и морфологические изменения, определяющие развитие и тяжесть анафилактической реакции, а также вопрос о самом характере данных активных веществ решились только в последнее время, после выяснения, с одной стороны, роли тучных клеток как источника гистамина, серотонина, гепарина, гиалуроновой кислоты и др., а с другой — феномена внезапной дегрануляции этих же клеток под влиянием реакции антигена с антителом.

После того как в 1953 г. было установлено, что в тучных клетках тканей содержится гистамин в значительном количестве (Riley, West, 1953), большое внимание было уделено изучению морфологических изменений, наблюдаемых в этих клетках не только при анафилактических реакциях, но и под влиянием ряда так называемых «анафилактоидных» агентов, которые при их парентеральном введении в организм вызывают воспалительные реакции и общие явления, очень напоминающие типичные для анафилаксии и аллергии реакции тканей (декстран, пептон, овомуконд и вещество 48/80, являющееся формальдегидным полимером параметокси-N-метилфенилэтиламина).

Все эти вещества вызывают одновременно дегрануляцию тучных клеток тканей (Beditt, Bader, Lam, 1955; Fawcett, 1955; Mota, Ferri, Junqueira, 1956) и, как позже было доказано, также базофильных лейкоцитов циркулирующей крови (Boreus, 1960; Rorsmann, 1962). Многочисленные исследования позволили окончательно доказать, что введение антигена сенсибилизированным организмам также сопровождается в первую очередь дегрануляцией тучных клеток тканей (Wegelius, Wasastjerna, 1955; Mota, Vugman, 1956; Carter, Higginbotham, Dougherty, 1957; Keller, 1957, и др.) и базофильных

лейкоцитов крови (Shelley, Juhlin, 1961; Rorsman, 1962).

Вот почему эти реакции дегрануляции базофильных лейкоцитов и тучных клеток в настоящее время используются как один из наиболее ранних и точных методов для определения состояния сенсибилизации организма на определенный антиген (аллерген) (Shelley, Caro, 1962; Klopstock, Schwartz, Grinberg, 1962; Shelley, 1963).

Реакция дегрануляции тучных клеток тканей и базофильных лейкоцитов крови как при анафилаксии, так и под действием «анафилактоидных» агентов сопровождается освобождением внутриклеточных зерен и более или менее тотальной дезинтеграцией самих клеток, в результате чего в крови или окружающей ткани появляется ряд активных веществ, в том числе гистамин, серотонин, гепарин и др.

Наличие гепарина в тучных клетках стенок сосудов было установлено в 1937 г. (Jorpes, Holgren, Wilander). Однако только 20 лет спустя было доказано, что освобождение гепарина происходит лишь после лизиса освобождающихся гранул из тучных клеток (Hill, 1957). Между тем было установлено, что реакция антиген—антитело только вызывает освобождение активных веществ (гистамина) тогда, когда реакция происходит в условиях целых, неповрежденных клеток (Mongar, Schild, 1955). Зерна базофильных тучных клеток не способны под влиянием антигена лизироваться и освободить активные вещества, содержащиеся в них, даже если они были получены от предварительно сенсибилизированных животных.

Освобождение активных веществ из зерен базофильных — тучных клеток является сложным процессом, в котором большую роль играют протеолитические ферменты, активизирующиеся как в тканях при анафилактических и анафилактоидных реакциях, так и in vitro (Ungar, Damgaard, 1955). Благодаря работам Hayashi, Tokuda и Udaka (1960) было доказано, что в действительности под действием специфического антигена в сенсибилизированных клетках освобождается протеолитический энзим одновременно с возникновением морфологических изменений в самих клетках.

Таким образом, в центре внимания всех исследователей, занимающихся изучением механизма анафилактических и аллергических реакций, стали базофильные лей-

коциты и тучные клетки, распространенные по всему организму и обладающие в целом общей массой, значительно большей, чем вес печени (Asboe-Hansen, 1954). Эти элементы представляют собой одноклеточные железы, образующие или накопляющие различные очень активные вещества. Присутствие у них серотонина было окончательно установлено в 1955 г. различными авторами (Benditt, Wong, Arase, Roeper, 1955; Sjoerdsma, Waalkes, Weissbach, 1957). Кроме тучных клеток и базофильных лейкоцитов, другие клетки, особенно тромбоциты, содержащие также серотонин в большом количестве, подвергаются дезинтеграции при анафилаксии, как показал в 1948 г. Ackroyd, а затем подтвердили другие исследователи (Rocha e Silva, 1950; Miescher, Straessle, 1956).

Однако хотя эти данные, полученные на разных видах животных, достаточно четко доказали, что реакция антигена с антителом может освобождать из различных клеток активные вещества, обладающие способностью вызвать в организме явления, напоминающие картину анафилактического шока или реакцию Артюса, все-таки решение вопроса о роли указанных веществ в патогенезе анафилаксии встречает немало затруднений. С одной стороны, оказалось, что чувствительность различных животных к каждому из обнаруженных веществ, далеко не одинакова. Например, сенсибилизированные мыши, реагирующие возникновением анафилактического шока на введение соответствующего антигена, практически не чувствительны к гистамину (Mayer, Brousseau, 1946). Этот факт объясняет, почему антигистаминные вещества не оказывают никакого защитного эффекта при изучении их действия in vitro на изолированных матках сенсибилизированных мышей при добавлении соответствующего антигена (Fink, Rothlauf, 1955). Наоборот, в этих условиях полностью предупреждается сокращение матки сенсибилизированных мышей, если до добавления антигена вводится диэтиламид лизергиновой кислоты, являющейся антагонистом серотонина (Fink, 1956), или резерпин, который освобождает серотонин из тканей (Benditt, Wong, 1957).

В настоящее время можно считать доказанным, что в патогенезе анафилактического шока мышей и крыс решающую роль играет освобождение серотонина из туч-

ных клеток тканей и из базофильных лейкоцитов крови, тем более что введение этим животным серотонина вызывает токсическую картину, вполне сходную с картиной, наблюдаемой при анафилактическом шоке у этих же животных (Munoz, 1957).

Установление этих фактов позволило изучить и решить ряд важных вопросов патогенеза анафилактического шока. В первую очередь можно объяснить механизм временно наступающей десенсибилизации после выздоровления от анафилактического шока, когда введенная разрешающая доза антигена оказывается не смертельной. По данным Riley (1959), дегрануляция тучных клеток не всегда связана с их гибелью, так как спустя несколько дней у многих дегранулированных клеток наблюдается постепенное нарастание вновь образовавшихся гранул. Эти данные были подтверждены в работах Watson и Kennedy (1960), которые установили, что хотя степень повреждения тучных клеток значительно колеблется в зависимости от дозы и продолжительности действия анафилактоидных агентов, однако даже после полной дегрануляции (предполагаемой их «гибели», по Riley и West, 1955) можно наблюдать их полную регенерацию («вызревание») в течение 14 дней, т. е. спустя примерно такой же промежуток времени, который требуется для полного восстановления состояния повышенной чувствительности вслед за временной десенсибилизацией, вызванной перенесенным анафилактическим шоком.

Изучение действия некоторых фармакологических веществ на течение анафилактического шока у мышей дало возможность установить ряд важных фактов, подтверждающих значение серотонина для патогенеза анафилактического шока. Так, например, было установлено, что резерпин, не оказывающий никакого прямого влияния на токсичность серотонина, хорошо защищает мышей от анафилактического шока при условии его введения за 48 и 24 часа до инъекции сенсибилизированным животным разрешающей дозы антигена (Fox, Einbinder, Nelson, 1958).

Такое «замедленное» действие резерпина как профилактического агента при анафилактическом шоке у мышей объясняется тем, что под влиянием этого алкалоида подавляются процессы, обусловливающие фиксацию серотонина в тканях, а свободно циркулирующий сера-

тонин подвергается инактивации под действием моноаминооксидазы. Таким образом, предварительное повторное введение резерпина в течение достаточного времени вызывает определенное снижение концентрации и исчезновение серотонина из клеток, предупреждая, таким образом, от его последующего освобождения под действием образовавшегося комплекса антиген—антитело или других анафилактоидных агентов. Интересно отметить, что другие вещества, которые вызывают также снижение концентрации серотонина в тканях не путем подавления его фиксации и усиления его инактивации, а подавлением его синтеза в организме, также способны защитить мышей против анафилактического шока. Так, например, α-метилдигидроксифенилаланин (так называемый α-метил-ДОФА) защищает мышей от анафилактического шока благодаря тому, что он блокирует декарбоксилазу 5-окситриптофана и, таким образом, исключает возможность образования серотонина (Westerman, Balzer, Knell, 1958; Oates, Gillespie, Udenfrieden, Sjoerdsma, 1960; Smith, 1960). Отсюда понятно, почему под влиянием α-метил-ДОФА у человека также наблюдается уменьшение количества серотонина и 5-оксиндолуксусной кислоты, выделенных мочой (Wilson, Fisher, Kirkendall, 1961). α-Метил-ДОФА также подавляет активность декарбоксилаз других ароматических аминокислот, что особенно отражается на концентрации катехоламинов в центральной нервной системе (Hess, Connamacher, Ozaki, Udenfriend, 1961). Кроме того, он блокирует фиксацию норадреналина и адреналина в тканях и вызывает значительное снижение кровяного давления (Laroche, Even, 1963). Однако защитная роль, которую играет α-метил-ДОФА при анафилактическом шоке, зависит, по-видимому, полностью или почти исключительно от его способности подавлять образование серотонина, а не от его влияния на процессы обмена катехоламинов. Это подтверждается также тем, что применение фармакологических агентов, подавляющих активность катехоламинов, как моногидрат 2-(2-(6-диметилфенокси)-пропил)-триметил-аммония-хлорид (SKF 6890 или β-ТМ-10), не оказывает заметного влияния на развитие явлений, типичных для анафилактического шока у сенсибилизированных животных после введения соответствующего антигена (Gershon, Ross, 1962).

Однако другими авторами (Halpern, Neveu и Branellec и Dudi-Baracco, 1962) доказано, что введение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), в частности ипрониазида, сенсибилизированным мышам не препятствует защитному действию резерпина в отношении анафилактического шока. Но так как ипрониазид и другие ингибиторы МАО препятствуют действию резерпина на катехоламины, предотвращая их окислительное разрушение, то можно заключить, что в этих условиях главным механизмом профилактического действия резерпина является его влияние на содержание серотонина в тканях.

Однако более или менее окончательно установленный механизм возникновения типичных для анафилаксии явлений у мышей и крыс не распространяется полностью на патогенез тех же самых явлений, возникающих у других видов животных или человека. Это особенно подчеркивается относительной ролью, которую играют различные активные вещества, освобождающиеся в результате цитотропного действия образовавшихся комплексов антиген — антитело. Даже у морских свинок, у которых введением серотонина вызывается картина, идентичная явлениям, наблюдаемым у этого вида животных при анафилактическом шоке, нельзя считать, что процесс дегрануляции тучных клеток может прямо обеспечить прямое освобождение серотонина, так как точно установлено, что у этих, как и у других видов животных, по-видимому, тучные клетки не содержат серотонина. Кроме того, доказано, что различные виды животных обладают неодинаковой чувствительностью к тем самым химическим веществам, которые могут участвовать в патогенезе анафилаксии. Таким образом объясняется тот факт, что и сама картина анафилактического шока отличается в зависимости от вида животного, в соответствии с относительной чувствительностью их васкулярного эндотелия и гладкой мускулатуры к освобождающимся активным веществам из клеток, повреждающихся под влиянием как комплексов антиген—антитело, так и многих веществ, названных еще в 1937 г. Selye анафилактоидными (пептон, протеолитические энзимы, бактериальные токсины, декстран и некоторые детергенты). В качестве примера можно напомнить, что кровеносные капилляры крыс обладают чувствительностью к серотонину, которая в 250—300 раз превосходит чувствительность капилля-

ров морских свинок и в 500 раз — чувствительность капилляров кроликов, в то время как у морских свинок и кроликов гистамин в 25—30 раз больше увеличивает проницаемость капилляров, чем у крыс (Wilhelm, 1962), а именно эти изменения капиллярного эндотелия под влиянием активных веществ играют решающую роль в генезе аллергических явлений (McMaster, 1959).

При изучении относительной роли, которую могут играть активные вещества в патогенезе анафилактических реакций у разных видов животных и человека, очень часто главное внимание обращается на результаты определения концентрации каждого из предполагаемых или известных активных веществ в определенных клеточных элементах или тканях. Как мы уже указали (см. стр. 28), содержание серотонина в тучных клетках подвергается большим колебаниям в зависимости от вида животного. Так, по данным West (1957), если в тучных клетках мышей и крыс можно обнаружить серотонин, то в тех же самых клетках кроликов, морских свинок, хомяков, кошек, собак, лошадей, коров и людей он не обнаруживается. Однако по этим данным нельзя исключить роль серотонина в генезе анафилактических явлений данных видов животных, особенно потому, что серотонин может освобождаться из других клеток (главным образом тромбоцитов) и тканей, как это уже было установлено в многочисленных исследованиях.

В действительности при определении содержания серотонина в крови морских свинок во время шока установлено, что концентрация этого вещества в указанных условиях значительно повышается (Inoue, Kuriaki, 1957). У кроликов также установлено повышение концентрации серотонина в плазме и увеличение количества выделяющейся мочой 5-оксиндолуксусной кислоты немедленно после введения разрешающей дозы специфического антигена (Walkes, Weissbach, Bozicevich, Udenfriend, 1957). Кроме того, у этих животных наблюдается повышение содержания серотонина в легких и печени примерно до того же уровня, который имеет место у мышей (Waalkes, Coburn, 1959).

Естественно, что у кроликов увеличение серотонина в плазме крови и в отдельных органах не зависит от повреждения тучных клеток, которые не содержат этого вещества. Поэтому представляет большой интерес тот

факт, что эти авторы могли установить происхождение обнаруженного серотонина из разрушенных тромбоцитов. Интересно отметить, что одновременно с указанными изменениями в распределении серотонина наблюдается (особенно в кровеносных капиллярах легких) накопление тромбов, состоящих из тромбоцитов и лейкоцитов, независимо от метода, использованного для провокации анафилактической реакции. Подобные же скопления тромбов, состоящих также из тромбоцитов и лейкоцитов, при одновременном развитии заметной тромбоцитопении наблюдается также при многих аллергозах человека, в том числе в мелких коронарных сосудах при ревматизме (Waalkes, Coburn, 1959). В этой связи имеет большое значение известный факт повышенной чувствительности больных, страдающих различными коллагенозами (Scherbel, 1961), а также благоприятный терапевтический эффект, который оказывает применение ципрогептадина при лечении экспериментальных периартериитов и панартериитов, вызванных путем обратной субанафилактической сенсибилизации (Cohen, Sapp, 1960). Причина этих сосудистых изменений, сопровождающих накопление тромбоцитов в кровеносных капиллярах при анафилаксии, состоит также в том, что, независимо от наличия или отсутствия обнаруживаемых изменений концентрации серотонина в крови, очень важную роль играет легкое прямое действие, которое оказывают на стенки капилляров те количества данного агента, которые освобождаются in situ от поврежденных при агглютинации тромбоцитов (Humphrey, 1959).

Освобождение серотонина от тромбоцитов было давно доказано при анафилактических реакциях in vitro (Humphrey, Jacques, 1955). Освобождение серотонина in vitro наблюдается как при реакции антитела на тромбоциты, находящиеся в среде, содержащей антиген, так и под влиянием предварительно подготовленного комплекса антиген—антитело. Обычно агглютинируется до 40% тромбоцитов, а агглютинированные тромбоциты в присутствии комплемента лизируются (Ackroyd, 1948; Barkham, Tocantins, 1954; Kissmeyer-Nielsen, 1956).

Лизированию подвергаются практически все агглютинированные тромбоциты и, по мнению разных авторов, этот процесс лизиса тромбоцитов является специфическим для ретракции сгустков крови (Waksman, 1959).

При использовании радиоактивных антигенов удалось установить, что в процессе развития анафилактического шока тромбы, образовавшиеся из лейкоцитов и тромбоцитов, полностью фиксируют все количество возникающего комплекса антиген—антитело, который исчезает из циркулирующей крови одновременно с развивающейся цитопенией (Miescher, Straessle, Neukomm, 1954).

Таким образом, у тех животных, у которых тучные клетки действительно не содержат серотонина, возникновение лейкопении можно объяснить как следствие образования тромбов из тромбоцитов и лейкоцитов, а повышение проницаемости капилляров — результатом местно освобождающегося серотонина из тромбоцитов. Конечно, нельзя считать, что все явления, развивающиеся при анафилаксии, прямо связаны с действием серотонина. С одной стороны, повреждение тучных клеток, которое является одним из наиболее постоянных и начальных последствий образования комплекса антиген—антитело, освобождает другие активные вещества, как гистамин, гепарин, которые содержатся, как правило, в гранулах данных клеток всех видов животных.

С другой стороны, сам серотонин обладает способностью освобождать гистамин из различных тканей (печени у собак, кожи, легких) до такой степени, как полагают отдельные авторы, что многие из вазомоторных реакций, вызванных серотонином, зависят именно от действия освобождающегося гистамина (Feldberg, Smith, 1953; Sparrow, Wilhelm, 1957; Moore, Normell, Eiseman, 1963).

Кроме того, надо учитывать, что повреждение различных клеточных элементов (тучных клеток, тромбоцитов и др.) связано с рядом других изменений, которые могут в той или другой мере количественно или качественно оказывать влияние на развитие анафилактического шока, особенно в его второй фазе. Если сегодня не вызывает сомнения роль дегрануляции базофильных и тучных клеток и лизиса тромбоцитов как «пусковых факторов» освобождения гистамина, гепарина и серотонина, то еще не совсем ясны значение и роль других активных веществ, которые в результате цепной реакции появляются в циркулирующей крови и обусловливают возникновение других очень активных веществ. Еще в 1909 г. Friedberger наблюдал, что при инкубации сыворотки морских

свинок с иммунопреципитинами «активизируется» какой-то гуморальный фактор, который был назван «анафилактическим», или «серотоксином». Но хотя значение этих наблюдений было умалено после открытия роли гистамина, в последнее время все больше и больше внимания уделяется изучению вопроса о повышении протеолитической активности сыворотки крови в течение анафилактического шока. В частности, появление клеточной протеазы (Tokuda, Hayashi, Matsuba, 1960) может способствовать также освобождению гистамина из многих клеток, где он находится в связанном с протеином или пептидами состоянии (Rocha e Silva, 1941; Rocha e Silva, Aronson, 1952), что подтверждается работами Graisman (1958).

Однако еще большее значение может иметь тот факт, что другие продукты, образующиеся в результате протеолиза α_2-глобулинов (ангиотензин, брадикинин и др.), могут действовать как активные «шоковые яды», превосходя в этом отношении гистамин (Scheiffarth, Zicha, 1962). В эту группу веществ можно также включить так называемый фактор PF/P (Davies, Lowe, 1960), способный вызывать значительное повышение проницаемости капилляров.

Эти и, возможно, еще другие факторы являются, наверное, ответственными за многие явления, механизм возникновения которых до сих пор не было возможности объяснить, учитывая только роль активных агентов, найденных в первых клетках, подвергавшихся прямому действию комплекса антиген—антитело. Таким образом, становятся понятными многие из противоречий, встречающихся в литературе, относительно значения как серотонина, так и других факторов, особенно гистамина. Как было недавно показано (Gözsy, Kátó, 1962), если до анафилактического шока вызывается полное освобождение организма от гистамина и серотонина различными способами, то тогда можно доказать, что симптомы анафилактического шока не возникают в первой фазе, т. е. в первые часы после введения разрешающей дозы антигена сенсибилизированному животному, в то время как в более поздней фазе (спустя 1—24 часа после введения антигена) развиваются типичные для анафилаксии явления.

Нетрудно понять, что изменение экспериментальной техники может по-разному подавлять развитие тех или

других факторов и дать на первый взгляд противоречивые результаты, ведущие иногда к отрицанию значения как серотонина, так и гистамина в генезе анафилактического шока (Sanyal, West, 1957—1958; Lecomte, 1960). Кроме того, установлено, что в генезе и развитии картины анафилактического шока может играть особую роль появление различных ферментов и антиферментов, оказывающих влияние на активность различных из указанных факторов. Таким образом, доказано (у крыс), что интенсивность и время действия гистамина при анафилактическом шоке зависят не только от скорости его освобождения, но и от его разрушения под действием гистаминазы, появляющейся в крови уже спустя 6—13 минут после введения разрешающей дозы антигена (Logan, 1962). Tokuda с сотрудниками (1960—1961) доказал, что в поздних стадиях в крови появляется определенный ингибитор клеточной протеазы, вероятно, освобождающийся, как и сама протеаза, из клеточных фагоцитов, подвергающихся воздействию комплекса антиген—антитело. Во всяком случае, известны многие факты, доказывающие, что при анафилактическом шоке повышается активность протеолитических энзимов крови (Cliffton, 1952; Ungar, Hayashi, 1958).

Таким образом, образовавшийся комплекс антиген—антитело у сенсибилизированных животных и человека, особенно при наличии значительного избытка антигена (Braune, 1958), вызывает нарушение определенных клеток крови тканей, вследствие чего в цепной реакции освобождается ряд веществ, обладающих сильными фармакологическими свойствами, которые являются причинами тех морфологических и функциональных изменений, характерных для анафилактических и аллергических реакций (лейкопения, тромбоцитопения, замедление свертываемости крови, увеличение проницаемости капилляров и др.).

Роль, которую в этой цепи реакций играет серотонин, освобождающийся у одних животных из тучных клеток и тромбоцитов, а у других, может быть, только из тромбоцитов, еще не установлена окончательно. Однако очень большой теоретический и практический интерес представляет установленный факт, что применением веществ, подавляющих действие либо только серотонина (как препараты лизергиновой кислоты), либо одновременно

серотонина и гистамина (как ципрогептадин); удается во многих случаях предупредить или облегчить состояние больных, страдающих от аллергических явлений (Torres-Acero Fernandez, 1962). Возможно, что разрыв цепи реакций путем устранения или нейтрализации одного или двух звеньев в отдельных случаях может быть достаточным для прекращения развития всей цепи патологического процесса. Однако из этого факта нельзя сделать вывода о том, что подавленное звено является решающим или единственным.

ЛИТЕРАТУРА

К РАЗДЕЛУ I. ОБЩЕБИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА

Глава 1. Краткие сведения об истории открытия серотонина

Barger G. a. Dale H. H. J. Physiol., 1910/1911, 41, 499.
Brodie T. G. J. Physiol., 1900/1901, **26**, 48.
Clara M. Ergebn. der Anat. u Entwicklungs-Geschichte, 1933, **30**, 240.
Dale H. H. a. Laidlaw P. P. J. Physiol., 1910/1911, 41, 318.
Erspamer V. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1940, **196**, 343. 366, 391.
Erspamer V. a. Asero B. Nature, 1952, **169**, 800.
Hamlin K. E. a. Fischer F. E. J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 5007.
Hayem M. G. Compt. rend. de l'Acad. des Sci. Paris, 1882, **95**, 18.
Hirose K. Arch. Int. Med., 1918, **21**, 604.
Janeway T. C., Richardson H. B. a. Park E. A. Arch. Int. Med., 1918, **21**, 565.
Kaufmann P. Zbl. f. Physiologie, 1913/1914, **27**, 527.
Ludwig C. u. Schmidt A. Arb. d. physiol. Anstalt. Leipzig, 1868, 1.
O'Connor J. M. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 1912, **67**, 195.
Rand M. a. Reid G. Nature, 1951, **168**, 385.
Rapport M. M. J. Biol. Chem., 1949, **180**, 961
Rapport M. M., Green A. A. a. Page J. H. Fed. Proceed., 1947, **6**, 184.
Rapport M. M., Green A. A. a. Page J. H. J. Biol. Chem., 1948, **174**, 735.
Rapport M. M., Green A. A. a. Page J. H. J. Biol. Chem., 1948, **176**, 1237.
Rapport M. M., Green A. A. a. Page J. H. J. Biol. Chem., 1948, **176**, 1243.
Rapport M. M., Green A. A. a. Page J. H. Science, 1948, **108**, 329.
Reid G. Med. J. Austral., 1943, **11**, 244.
Reid G. a. Bick M. Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci., 1942, **20**, 33.
Reid G. a. Bick M. Med. J. Austral., 1942, **1**, 245.
Reid G. a. Rand M. Nature, 1952, **169**, 801.

Sourd L. le et Pagniez Ph. Compt. rend. Soc. Biol., 1913, **75**.
Sourd L. Le et Pagniez Ph. Compt. rend. Soc. Biol., 1914, **76**, 587
Speeter M. E., Heinzelmann R. V. a. Weissblatt D. I. J. Amer. chem. Soc., 1951, **73**, 5514.
Stevens L. T. a. Lee F. S. Johns Hopk. Biol. Studies, 1884, **3**, N 2, 99.
Stewart G. N. et Zucker T. F. Zbl. f. Physiol., 1913, **27**, 85.
Stewart G. N. et Zucker T. F. J. exp. Med., 1913, **2**, 152.
Vialli D. M. u. Erspamer V. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anatomie, 1933, **19**, 743.
Zucker T. F. u. Stewart G. N. Zbl. f. Physiol., 1913, **27**, 85.

Глава 2. Химическая природа и биосинтез серотонина

Bogdanski D. F., Weissbach H. a. Udenfriend S. J. Neurochem., 1957, **1**, 272.
Clark C. D., Weissbach H. a. Udenfriend S. J. Biol. Chem., 1954, **210**, 139.
Cooper J. R. a. Melcer I. J. Pharmacol. a. exp. Ther., 1961, **132**, 265.
Dalgliesh C. E. Biochem. J., 1954, **58**, XLV.
Dalgliesh C. E. Biochem. J., 1955, **61**, 328.
Dalgliesh C. E. Adv. Clin. Chem., 1958, **1**, 193.
Dalgliesh C. E. a. Dutton R. W. Biochem. J., 1957, **65**, 21 P.
Dalgliesh C. E. a. Dutton R. W. Brit. J. Cancer, 1957, **11**, 296.
Davison A. N. a. Sandler M. Nature, 1958, **181**, 186.
Ewins A. J. a. Laidlaw P. R. Biochem. J., 1913, **7**, 8.
Gaddum J. M. a. Giarman N. J. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1956, **11**, 88.
Huang I. a. Hsia D. Y.-Y. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1963, **112**, 81.
Langemann H. Schweiz. med. Wschr., 1955, **85**, 957.
Monesi V. Acta Anat. (Basel), 1960, **41**, 97.
Monesi V. J. Embryol. a. Exper. Morphol., 1960, **8**, 302.
Pletscher A. a. Gey K. F. Nature, 1961, **190**, 918.
Rapport M. M. J. Biol. Chem., 1949, **180**, 961.
Rapport M. M. a. Green A. A. Science, 1948, **108**, 329.
Rapport M. M., Green A. A. a Page I. H. J. Biol. Chem., 1948, **176**, 1243.
Sjoerdsma A., Weissbach H. a. Udenfriend S. Amer. J. Med., 1956, **20**, 520.
Udenfriend S., Clark C. T. a. Titus E. J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 501.
Udenfriend S., Weissbach H. a. Bogdanski D. J. Biol. Chem., 1957, **224**, 803.
Udenfriend S., Weissbach H. a. Clark C. T. J. Biol. Chem., 1955, **215**, 337.
Weissbach H., Bogdanski D. F., Redfield B. G. a. Udenfriend S. J. Biol. Chem., 1957, **227**, 617.
Weissbach H., Waalkes T. P. a. Udenfriend S. J. Biol. Chem., 1958, **230**, 865.
Westermann E., Balzer H. a. Knell J. Arch. Exp. Pathol. u. Pharmakol., 1958, **234**, 194.

Adam K. R. a. Weiss C. Nature, 1956, **178**, 421.
Adam K. R. a. Weiss C. J. Exper. Biol., 1958, **35**, 39.
Adam K. R. a. Weiss C. Nature, 1959, **183**, 1398.
Akcasu A., Akcasu M. a. Tumay S. B. Nature, 1960, **187**, 324.
Amin A. H. T., Crawford B. B. a. Gaddum J. H. Distribution of 5-hydroxytroptamin and substance P in central nervous system. Abst. Montrel, XIX Internat. Physiol., Congr., 1953, 165; J. Physiol., 1954, **126**, 596.
Anderson E. G., Markowitz S. D. a. Bonnycastle D. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1962, **136**, 179.
Anderson J. A., Ziegler M. R. a. Doeden D. Science, 1958. **127**, 236.
Benditt E. P., Wong R. L., Arase M. a. Roepper E. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1955, **90**, 303.
Bernheimer H., Birkmayer W. u. Hornykiewicz O. Klin. Wschr., 1961, **39**, 1056.
Bertler A. Acta Physiol. scand., 1961, **51**, 75.
Bhoola K. D., Calle J. D. a. Schachter M. J. Physiol., 1960, **151**, 35P.
Bowden K., Brown B. C. a. Batty J. E. Nature, 1954, **174**, 925.
Bruce D. W. Nature, 1960, **188**, 147.
Carlini E. A., Green J. P. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1963, **20**, 264.
Carlisle D. B. Biochem. J., 1956, **63**, 32 P.
Cartier P., Moreau J., Geffroy Y. Compt. rend. Soc. Biol., 1958, **152**, 902.
Collier H. O. J. a. Chesher C. B. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1956, **11**, 186.
Costero I., Barroso-Moguel R. a. Earle K. M. Nature, 1963, **199**, 190.
Culley W. J., Saunders R. N., Mertz E. T. a. Jolly D. H. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1963, **113**, 645.
Dannenburg W. N. a. Liverman J. L. Plant Physiol., 1957, **32**. 263.
Delay J., Pichon P. et Lamperiére T. Presse Méd., 1959, **67**, 1731.
Dombro R. S., Bradham L. S., Campbell N. K. a. Woolley D. W. Biochim. et Biophys. Acta, 1961, **54**, 516.
Erspamer V. Il sistema cellulare enterochromaffine e l'enteramina (5-idrossitriptamina). Rendiconti scient. Farmitalia, 1954, **1**, 1.
Erspamer V. Pharmacol. Rev., 1954, **6**, 425.
Erspamer V. Recent research in the field of 5-hydroxytryptamine and related indolalkylamines. Fortschritte der Arzneimitteli., 1961. **3**, 151.
Erspamer V. a. Nobili M. B. Arch. Internat. de Pharmacodyn., 1962, **137**, 24.
Fish M. S. a. Horning E. C. J. Nerv. a. Mental Dis., 1956, **124**, 33.
Fish M. S., Johnson N. M. a. Horning E. C. Amer. J. chem. Soc., 1955, **77**, 5892.

Foy J. M. a. Parratt J. R. J. Pharm. a. Pharmacol., 1960, **12**, 360.
Foy J. M. a. Parratt J. R. J. Pharm. a. Pharmacol., 1961, **13**, 382
Gal E. M., Drewes P. A. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1961, **106**, 295.
Gal E. M. a. Drewes P. A. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1962, **110**, 368.
Giarman N. J. a. Schanberg S. M. Proc. Internat. Pharmacol. Meeting, v. 5, Pergamon Press, 1963, p. 93.
Gosselin R. E. a. Ernst M. M. Amer. Soc. Pharmacol. Fall Meeting, 1958, Abstr. papers, p. 15.
Green J. P., Paasonen M. K. a. Giarman N. J. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1957, **94**, 428.
Hess S. M. a. Doepfner W. Arch. internat. de Pharmacodyn., 1961, **134**, 89.
Hochstein F. A. a. Paradies A. M. J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 5735.
Hofmann A., Frey A., Ott H., Petrzilka T. u. Troxler F. Experientia, 1958, **14**, 397.
Hofmann A., Heim R., Brack A., Kobel H. Experientia, 1958, **14**, 107.
Humphrey J. H. a. Jaques R. J. Physiol., 1954, **124**, 305.
Inouye A., Kataoka K. a. Shinagawa J. Nature, 1962, **194**, 286.
Inouye A., Kataoka K. a. Shinagawa J. Nature, 1963, **198**, 291.
Jaques R. a. Schachter M. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1954, **9**, 53.
Kärki N., Kuntzman R. a. Brodie B. B. J. Neurochem., 1962, **9**, 53.
Kirberger E. u. Braun L. Biochimica et Biophysica Acta, 1961, **49**, 391.
Lerner A. B., Case J. D., Mori W. a. Wright M. R. Nature, 1959, **183**, 1821.
Mann T. Nature, 1960, **188**, 941.
Mann T. Nature, 1963, **199**, 1066.
Mann T., Seamark R. F. a. Sharman D. F. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1961, **17**, 208.
Mansour T. E., Lago A. D. a. Hawkins J. L. Fed. Proc., 1957, **16**, 319.
Mathias A. P., Ross D. M. a. Schachter M. Nature, 1957, **180**, 658.
Mathias A. P., Ross D. M. a. Schachter M. J. Physiol., 1960, **151**, 296.
Pachter I. J. J. Amer. Pharmacol. Assoc. (Sci. Ed.), 1959, **48**, 670.
Pachter I. J., Zacharius D. E. a. Ribeiro O. J. Organ. Chem., 1959, **24**, 1285.
Parratt J. R. a. West G. B. J. Physiol., 1957, **137**, 169.
Phillips J. H. Nature, 1956, **178**, 932.
Pickles V. R. a. Sutcliffe J. F. Biochim. et Biophys. Acta, 1955, **17**, 244.
Prussoff W. H. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1960, **15**, 520.
Robertson P. A. a. Macfarlane W. V. Austral. J. Exper. Biol., 1957, **35**, 381.
Stromberg V. L. J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 1707.

Tissot R. Presse Med., 1962, **70**, 1352.
Twarog B. M. J. Cell. a. comp. Physiol., 1954, **44**, 141.
Tyler V. E. Science, 1958, **128**, 718.
Udenfriend S., Lovenberg W. a. Sjoerdsma A. Arch. Biochem. a. Biophys., 1959, **85**, 487.
Udenfriend S. a. Weissbach H. Fed. Proc., 1954, **13**, 412.
Udenfriend S. a. Weissbach H. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1958, **97**, 748.
Veldstra H. a. Booij H. L. Biochimica et Biophysica Acta, 1949, **3**, 278.
Waalkes T. P., Sjoerdsma A., Creveling C. R., Weissbach H. a. Udenfriend S. Science, 1958, **127**, 648.
Welsh J. H. «Deep sea research», 1955, 3, Suppl, 287.
Welsh J. H. Anat Record, 1958, **132**, 516.
Welsh J. H. Nature, 1960, **186**, 811.
Welsh J. H. a. Moorhead M. Science, 1959, **129**, 1491.
Welsh J. H. a. Moorhead M. J. Neurochem., 1960, **6**, 146.
Werdinius B. Acta pharmacol., 1962, **19**, 43.
West G. B. J. Pharmac. a. Pharmacol., 1958, **10**, 589.
West G. B. J. Pharmac. a. Pharmacol., 1959, **11**, 319.
West G. B. J. Pharmac. a. Pharmacol., 1960, **12**, 768.
Wieland T., Motzel W. u. Merz H. Ann. Chem. Liebigs, 1953, **581**, 10.
Wilkinson S. J. Chem. Soc., 1958, p. 2079.
Woolley D. W. Nature, 1957, **180**, 630.
Woolley D. W. a. Campbell N. K. Science, 1962, **136**, 777.
Wurtman R. J., Axelrod J. a. Phillips L. S. Science, 1963, **142**, 1071.
Zarafonetis Ch. J. D. a. Kalas J. P. Amer. J. Med. Sci., 1960, **240**, 764.
Zbinden G., Pletscher A. u. Studer A. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., 1958, **129**, 615.

Глава 4. Биотрансформация серотонина

Кузнец Е. И., Шашков В. С., Тер-Вартанян Л. С., Преображенская М. Н., Суворов Н. Н. Сычева Т. П. и Щукина М. Н. Д. АН СССР, 1961, **136**, 1231.
Либерман С. С. Фармакология и токсикология, 1962, **25**, 175.
Машковский М. Д. и Трубицына Т. К. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1963, **63**, 72.
Першин Г. Н. и Несвадьба В. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, **6**, 81.
Яковлева А. И., Шахназарова Н. Г. и Машковский М. Д. Фармакология и токсикология, 1960, **23**, 143.

Anderson E. G. a. Ammann A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1963, **140**, 179.
Axelrod J. Science, 1961, **134**, 343.
Axelrod J. a. Weissbach H. Science, 1960, **131**, 1312.
Axelrod J., Wurtman R. J., Chu E. W. Science, 1963, **140**, 378.
Barre J., la. Compt. rend. Soc. Biol., 1960, **154**, 444.
Barsky J., Pacha W. L., Sarkar S. a. Zeller E. A. J. Biol. chem., 1959, **234**, 389.

Bernsohn J. a. Loraityte J. Fed. Proc., 1958, **17**, 189.
Besendorf H. a. Pletscher A. Helv. physiol. Acta, 1956, **14**, 383.
Blaschko H., Friedman P. J., Hawes R. a. Nilsson K. J. Physiol., 1956, **145**, 284.
Blaschko H. a. Philpot F. J. J. Physiol., 1953, **122**, 403.
Blaschko H., Richter D. a. Schlossmann H. Biochem. J., 1937, **31**, 2187.
Bonfils S., Dubrosquet M. a. Lambling A. Gastroenterologia, 1962, **98**, 217.
Brodie B. B. Storage and release of 5-hydroxytryptamine (HT); possible signification in chemical mediation in brain. In: G. P. Lewis. 5-hydroxytryptamine. Pergamon Press, 1958, p. 64.
Brodie B. B. a. Shore P. A. On the role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in central autonomic nervous system. In: H. Hoagland. Hormones, brain function and behavior. New York Acad. Press, Inc., 1957, p. 161.
Brodie B. B., Spector S., Kuntzmen R. G. a. Shore P. A. Naturwissenschaften, 1958, **45**, 243.
Brodie B. B., Spector S. a. Shore P. A. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **30**, 609.
Brodie B. B., Sulser F. a. Costa E. Rev. Canad. Biol., 1961, **20**, 279.
Brodie B. B., Tomich E. G., Kuntzman R. a. Shore P. A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1957, **119**, 461.
Burkard W. P., Gey K. F. a. Pletscher A. Biochem. Pharmacol. 1960, **4**, 279.
Cahen R. Compt. rend. Acad. Sci., 1962, **255**, 1033.
Chessin M., Dubnik B., Lesson G. a. Scott Ch. C. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, 597.
Chessin M., Dubnik B., Kramer E. R. a. Scott Ch. C. Fed. Proc., 1956, **15**, 409.
Chessin M., Kramer E. R., Scott Ch. C. J. Pharmacol., 1957, **119**, 453.
Cerletti A. Helv. Med. Acta, 1958, **25**, 330.
Cesarman T. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, 988.
Cohn V. H. a. Shore P. A. Fed. Proc., 1960, **19**, 283.
Corne S. J. a. Graham J. D. P. J. Physiol., 1957, **135**, 339.
Davison A. N. Biochem. J., 1957, **67**, 316.
Dubnick B., Leeson G. A., Chessin M. a. Scott Ch. C. Arch. Internat. de Pharmacodyn., 1960, **126**, 194.
Dubnick B., Leeson G. A., Phillips G. E. Biochem. Pharmacol., 1962, **11**, 45.
Ehringer H., Hornykiewicz O. u. Lechner K. Arch. Exper. Pathol. u. Pharmakol., 1960, **239**, 507.
Eltherington L. G. a. Horita A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1960, **128**, 7.
Emele J. F., Shanaman J. E. a. Warren M. R. Fed. Proc., 1959, **18**, 387.
Erspamer V. Recent Research in the field of 5-hydroxytryptamine and related indolelkylamines. Fortschr. der Arzneimittelf., 1961, **3**, 151.
Erspamer V. a. Bertaccini G. Arch. Internat. de Pharmacodyn., 1962, **137**, 6.

Erspamer V., Glaesser A. a. Nobili M. B. Arch. Biochem. a. Biophys., 1961, **93**, 673.
Everett G. M., Davin J. C. a. Toman J. E. P. Fed. Proc., 1958, **18**, 388.
Fastier F. N., Speden R. N. a. Waal H. Brit. J. Pharmacol. a. Chem., 1957, **12**, 251.
Feldberg W. a. Myers R. D. Nature, 1963, **200**, 1325.
Feldstein A., Hoagland H. a. Freeman H. Science, 1959, **130**, 500.
Finger K. F. Fed. Proc., 1960, **19**, 278.
Fish M. S., Johnson N. M. a. Horning E. C. Amer. J. Chem Soc., 1955, **77**, 5892.
Förster W. u. Günter E. Acta biol. et med. german., 1961, **7**, 613.
Fouts J. R. a. Brodie B. B. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1956, **116**, 480.
Franzen Fr. Ztschr. f. inn. Med., 1961, **16**, 214.
Gaddum J. M. a. Giarman N. J. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1956, **11**, 88.
Ganrot P. O., Rosengren E. a. Gotteries C. G. Experientia, 1962, **18**, 260.
Geiger A., Aguillar V., Gombos G., Scruggs W. a. Whitney G. Fed. Proc., 1960, **19**, 277.
Gey K. F. a. Pletscher A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1961, **133**, 18.
Gey K. F. a. Pletscher A. Experientia, 1961, **17**, 25.
Gey K. F. a. Pletscher A. Nature, 1962, **194**, 387.
Giarman N. J. a. Schanberg S. M. Biochem. Pharmacol., 1962, **9**, 93.
Giarman N. J. a. Schanberg S. M. Proc. Internat. Pharmacol. Meet., 1963, **5**, 93.
Gluckman M. I. Fed. Proc., 1960, **19**, 265.
Gogerty J. H. a. Horita A. Fed. Proc., 1959, **18**, 395
Gogerty J. H. a. Horita A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1960, **129**, 357.
Goldberg L. I. a. Da-Costa F. M. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1960, **105**, 223.
Göschke H. Arch. Internat. de Pharmacodyn., 1961, **13**, 245.
Green H. a. Sawyer J. L. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1960, **104**, 153.
Green H., Sawyer J. L. Arch. Internat. de pharmacodyn., 1962, **135**, 426.
Green H., Sawyer J. L., Erickson R. W. a. Cook L. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1962, **109**, 347.
Greig M. E., Walk R. A. a. Gibbons A. J. J. Pharmacol. a. exp. Ther., 1959, **127**, 110.
Griesemer E. C. a. Wells J. A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1956, **116**, 282.
Gursey D. a. Olson R. E. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1960, **104**, 280.
Häggendal J. a. Lindquist M. Acta pharmacol. et toxicol., 1961, **18**, 278.
Hare M. L. C. Biochem. J., 1928, **22**, 968.
Hawkins J. Biochem. J., 1952, **51**, 399.

Hess S. M., Redfield B. G. a. Udenfriend S. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1959, **127**, 178.
Hess S. M., Shore P. A. a. Brodie B. B. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1956, **118**, 84.
Himwich H. E., Costa E., Pscheidt G. P. a. van Meter W. G. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, 614.
Hoffer A. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, 772.
Hojman D., Lemberg A., Palel J. de y Rubin B. Rev. clin. espanola, 1962, **87**, 91.
Holdsworth C. D., Atkinson M., Goldie W. Lancet, 1961, **11**, 621.
Holmberg C. G. a. Laurell C.-B. Scand. J. clin. Lab. invest., 1951, **3**, 103.
Holtz P., Balzer H., Westermann E. u. Wezler E. Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1957, **231**, 333.
Horita A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1958, **122**, 176.
Horita A., Gogerti J. H. Fed. Proc., 1957, **16**, 308.
Horita A., Gogerti J. H. J. Pharmacol., 1958, **122**, 195.
Horwitz D., Goldberg L. I. a. Sjoerdsma A. J. Lab. a. clin. Med., 1960, **56**, 747.
Inouye A., Kataoka K. a. Shinagawa J. Nature, 1962, **194**, 286; 1963, **198**, 291.
Kamijo K., Koelle G. B. a. Wagner H. H. J. Pharmacol. a. exper. Ther., 1956, **117**, 213.
Kärki N. T. a. Paasonen M. K. Acta pharmacol. et toxicol., 1959, **16**, 20.
Kärki N. T. a. Paasonen M. K. Nature, 1960, **185**, 109.
Kirshner N., Goodale Mc. C. a. Rosen. L. J. Pharmacol. a. exper. Ther., 1959, **127**, 1.
Koechlin B. a. Iliev V. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, **80**, 864.
Koelle G. B. J. Clin. a. Exper. Psychopathol., 1958, **19**, Suppl. 1 37.
Kuntzman R., Mead J. A. R., Brodie B. B. a. Shore P. A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1958, **122**, 41A.
Lerner A. B., Case J. D., Mori W. a. Wright M. R. Nature, 1959, **183**, 1821.
Lessin A. W. Biochem. Pharmacol., 1959, **2**, 290.
Leusen I. Discussion of the paper L. O. Randall a. R. E. Bagdon. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, 636.
Levine R. J. Biochem. Pharmacol., 1962, **5**, 395.
Levine R. J. a. Sjoerdsma A. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1962, **109**, 225.
Levine R. J. a. Sjoerdsma A. Clin. Pharmacol. a. Therap., 1963, **4**, 22.
Lindell S. E., Nilsson K., Roos B.-E. a. Westling H. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1960, **15**, 351.
Lovenberg W., Levine R. J. a. Sjoerdswa A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1962, **135**, 7.
McCormick D. B. a. Snell E. E. Proc. Nat. Acad. Sci., New York, 1959, **45**, 1371.
McGrath W. R. a. Horita A. Toxicol. a. appl. Pharmacol., 1962, **4**, 178.
McIsaac W. M. a. Page I. M. Science, 1958, **128**, 537.
McIsaac W. M. a. Page I. H. J. Biol. Chem., 1959, **234**, 858.

Maling H. M., Highman B. a. Spector S. J. Pharmacol. a. exper. Ther., 1962, 137, 334.
Marini A. a. Pinca A. Minerva cardioangiol., 1963, 11, 268.
Maronde R. F., Haywood L. J., Feinstein D. a. Sobel Ch. J. Amer. med. Assoc., 1963, 184, 7.
Marquillo C. L., Esperbén M. T. a. Laselvia E. Chemotherapia, 1962, 4, 580.
Maynard L. S. a. Schenker V. J. Nature, 1962, 196, 575.
Moser M., Brodoff B., Miller A. a. Goldman A. G. J. Amer. Med. Assoc., 1964, 187, 192.
Murphy G. E., Guze S. B. a. King L. J. J. Amer. Med. Assoc., 1962, 182, 565.
Nakai K. Nature, 1958, 181, 1734.
Oates J. A., Gillespie L., Udenfriend S. a. Sjoerdsma A. Science, 1960, 131, 1890.
Oates J. A., a. Sjoerdsma A. Neurology, 1960, 10, 1076.
Olson R. E., Gursey D. a. Vester J. W. New Engl. J. Med., 1960, 263, 1169.
Oreo G. A. de a. Stughton R. B. Arch. Dermatol., 1961, 84, 972.
Ozaki M., Weissbach H., Ozaki A., Witkop B. a. Udenfriend S. J. Med. a. Pharmac. Chem., 1960, 11, 591.
Paasonen M. K. Biochem Pharmacol., 1961, 8, 301.
Paasonen M. K. a. Giarman N. J. Arch. internat. de Pharmacodyn., 1958, 114, 189.
Paasonen M. K. a. Kärki N. T. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth. 1959, 14, 164.
Paasonen M. K. a. Kärki N. T. a. Molkka S. Ann. med. exper. et biol. fenniae, 1961, 39, 405.
Paasonen M. K., Mac Lean P. D., Giarman N. J. J. Neurochem., 1957, 1, 326.
Paasonen M. K. a. Pietcher A. Experientia, 1959, 15, 477; 1960, 16, 30.
Pletscher A. Experientia, 1956, 12, 479.
Pletscher A. Schweiz. med. Wschr., 1957, 87, 1532.
Pletscher A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80(3), 1039.
Pletscher A. Therapie, 1960, 15, 839.
Pletscher A. Deutschr med. Wschr., 1961, 86, 647.
Pletscher A. a. Bernstein A. Nature, 1958, 181, 1133.
Pletscher A., Besendorf H. Experientia, 1959, 15, 25.
Pletscher A., Besendorf H., Bächtold H. P. u. Gey K. F. Helv. physiol. Acta, 1959, 14, 76.
Pletscher A., Besendorf H. a. Gey K. F. Science, 1959, 129, 844.
Pletscher A. u. Gey K. F. Med. experiment., 1960, 2, 259.
Pletscher A., Gey K. F. u. Thölen H. Cardiologia, 1960, 37, Suppl. 2, 11.
Pletscher A., Gey K. F. a. Zeller P. Fortschr. Arzneimittelf., 1960, 2, 417.
Pollin W., Cardon P. V. a. Kety S. S. Science, 1961, 133, 104.
Porter C. C., Titus D. C., Sanders B. E. a. Smith E. V. C. Science, 1957, 126, 1014.
Powell C. E., Swanson E. E. a. Chen K. K. J. Amer. Pharm Assoc. (Sci. Ed.), 1955, 44, 399.
Quai W. B. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1959, 101, 230.

Randall L. O. a. Bagdon R. E. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, 626.
Rapoport S. M. Medizinische Biochemie. Berlin. Verlag Volk u. Gesundheit, 1962, S. 353, 900.
Ravina A. La Presse Méd., 1962, **70**, 1616.
Rebhun J., Feinberg S. M. a. Zeller E. A. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1954, **87**, 218.
Redetzki H. a. O'Bourke F. Arch. internat. Pharmacodyn., 1961, **130**, 299.
Regelson W., Hoffmeister F. S. a. Wilkens H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, **80**, 981.
Richter D. Biochem. J., 1937, **31**, 2022.
Rosenfeld G. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1960, **103**, 144.
Rowe R. P., Bloom B. M. P'An S. Y. a. Finger K. F. Fed. Proc., 1959, **18**, 441.
Schaepdryver A. F., de. Arch. internat. de Pharmacodyn., 1959, **121**, 478.
Schanberg S. M. a. Giarman N. J. Biochem. Pharmacol., 1962, **11**, 187.
Schayer R. W., Wu K. Y. T., Smiley R. L. a. Kabayashi Y. J. biol. Chem., 1954, **210**, 259.
Scherbel A. L. Arch. int. Med., 1961, **107**, 37.
Schmid E., Haas H., Henning N., Meythaler K. u. Schön H. Klin. Wschr., 1962, **40**, 1229.
Shimamoto T., Takeuchi K., Ishioka T. Amer. Heart J., 1962, **64**, 71.
Shimamoto T., Yamazaki H., Inoue M., Fujita T., Sagawa N., Sunaga T. a. Ischioka T. Proc. Jap. Acad., 1960, **36**, 240.
Shore P. A. Amer. J. Cardiol., 1960, **6**, 1106.
Shore P. A. a. Brodie B. B. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1957, **94**, 433.
Shore P. A. a. Cohn V. H. Biochem. Pharmacol., 1960, **5**, 91.
Sinclair L. J. Physiol., 1960, **153**, 47P.
Sjoerdsma A., Oates J. A. a. Gillespie L. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1960, **103**, 485.
Solberg C. O. J. Amer. Med. Assoc., 1961, **177**, 572.
Spector W. G. Nature, 1960, **187**, 514.
Spector S., Maling H. M. a. Shore P. A. Fed. Proc., 1959, **18**, 447.
Spector S., Prockop D., Shore P. A. a. Brodie B. B. Science, 1958, **127**, 704.
Spector S., Prockop D., Shore P. A. a. Brodie B. B. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1958, **122**, 71 A.
Spector S., Shore P. A. a. Brodie B. B. Science, 1960, **132**, 735.
Stromberg V. L. J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 1707.
Tedeschi D. H., Tedeschi R. E. a. Fellows E. J. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1960, **103**, 680.
Tedeschi D. H., Tedeschi R. E., Fellows E. J. J. Pharmacol., 1959, **126**, 223.
Tedeschi D. H., Tedeschi R. E. a. Fellows E. J. Rev. canad. Biol., 1961, **20**, 209.
Timsit J. Compt, rend. Soc. Biol., 1961/1962, **155**, 2304.

Titus E. a. Udenfriend S. Fed. Proc., 1954, **13**, 411.
Ton C. C. J. Physiol., 1960, **151**, 410.
Towne J. C. Nature, 1964, **201**, 709.
Truitt E. B., Duritz G. a. Ebersberger E. M. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1963, **112**, 647.
Udenfriend S. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, 3, 588.
Udenfriend S., Weissbach H. a. Bogdanski D. J. Biol. Chem., 1957, **224**, 803.
Udenfriend S., Witkop B., Redfield B. G. a. Weissbach H. Biochem. Pharmacol., 1958, **1**, 160.
Vincent D. et Segonzac G. Thérapie, 1960, **15**, 914.
Westermann E., Balzer H. a. Knell J. Arch. Exper. Pathol. u. Pharmakol., 1958, **234**, 194.
Whitby L. G. Biochem. J., 1952, **50**, 433.
Whittaker V. P. Nature, 1962, **195**, 1100.
Weissbach H., Lovenberg W., Redfield B. G. a. Udenfriend S. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1961, **131**, 26.
Wiseman-Distler M. H. a. Sourkes T. L. Ann. New York Acad. Sci., 1962, **96**, art. 1, 142.
Wiseman-Distler M. H. a. Sourkes T. L. Canadian J. Biochemistry and Physiol., 1963, **41**, 57.
Witt P. N., Brettschneider L. a. Boris A. P. J. Pharmacol. a. exp. Ther., 1961, **132**, 183.
Wurtman R. J., Axelrod J. a. Chu E. W. Science, 1963, **141**, 277.
Yamada H. a. Yasunobu K. J. Biol. Chem., 1963, **238**, 2669.
Zarafonetis C. J. a. Kalas J. P. Amer. J. Med. Sci., 1960, **240**, 764.
Zbinden G., Pletcher A. u. Studer A. Schweiz. med. Wschr., 1957, **87**, 629.
Zeller E. A. J. Clin. a. Exper. Psychopathol., 1958, **19**, Suppl. 1, 27.
Zeller E. A. a. Barsky J. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1952, **81**, 459.
Zeller E. A., Bernsohn J., Inskip W. M. a. Lauer J. W. Naturwissenschaften, 1957, **44**, 427.

Глава 5. Биологическая роль и фармакологические свойства серотонина

Захаров С. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, **11**, 71.
Ноздрачёв А. Д. АН СССР, 1959, **125**, 454.
Ноздрачёв А. Д. Физиол. Ж. СССР, 1961, **47**, 15.
Abrahams V. C. a. Pickford M. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1956, **11**, 35.
Abrahams V. C. a. Pickford M. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1956, **11**, 44.
Abrahams V. C. a. Pickford M. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1956, **11**, 50.
Aprison M. H., Ferster C. B. Experientia, 1960, **16**, 159.
Aprison M. H. a. Ferster C. B. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1961, **131**, 100.
Aprison M. H. a. Ferster C. B. J. Neurochem., 1961, **6**, 350.
Asboe-Hansen G. a. Wegelius O. Nature, 1956, **178**, 262.

Beer R. J. S., Jennings B. E. a. Robertson A. J. Chem. Soc, 1954, 2679.
Bertaccini G. a. Nobili M. B. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1961, **17**, 519.
Bergsman A. Acta psychiatr. u. neurol. scand., 1959, **34**. Suppl. **133**, 1.
Bogdanski D. F., Weissbach H. a. Udenfriend S. J. Neurochem., 1957, **1**, 272.
Bogdanski D. F., Weissbach H. a. Udenfriend S. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1958, **122**, 182.
Bonnycastle D. D., Paasonen M. K. a. Giarman N. J. Nature, 1956, **178**, 990.
Brune G. C. a. Himwich H. E. Science, 1961, **133**, 190.
Bülbring E. a. Crema A. J. Physiol, 1959, **146**, 29.
Bunag R. D. a. Walaszek E. J. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1962, **135**, 151.
Burgermeister J. J., Dick P., Garonne G., Guggisberg M. et Tissot R. Presse Méd., 1963, **71**, 1116.
Cahn J., Herold M. M., Georges G. et Pierre R. Therapie, 1958, **13**, 464.
Cerletti A. Helvet. med. Acta, 1958, **25**, 330.
Clark C. T., Weissbach H. a. Udenfriend S. J. Biol. Chem., 1954, **210**, 139.
Costa E., Himwich W. A., Goldstein S. G., Canham R. G. a. Himwich H. E. Fed. Proc., 1959, **18**, 379.
Costa E., Pscheidt G. R., van Meter W. G. a. Himwich H. E. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1960, **130**, 81.
Costa E., Rinaldi F. Amer. J. Physiol., 1958, 194, 214.
Costa E. a. Rinaldi F. J. Physiol., 1959, **194**, 214.
Davidson J., Sjoerdsma A., Loomis L. N. a. Udenfriend S. J. Clin. Invest., 1957, **36**, 1594.
Domer F. R. a. Longo V. G. Arch. internat. Pharmacodyn., 1962, **136**, 204.
Ek A. a. Witkop B. J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 500.
Erspamer V. J. Physiol., 1955, **127**, 118.
Erspamer V., Bertaccini G. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 137, f. 1—2, 6.
Erspamer V., Glaesser A. a. Mantegazzini P. Experientia, 1960, **16**, 505.
Erspamer V. a. Ottolenghi A. Arch. internat. Pharmacodyn., 1953, **93**, 293.
Fastier F. N. a. Waal H. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1957, **12**, 484.
Feldstein A., Hoagland H. a. Freeman H. J. Nerv. a. mental Dis., 1959, **129**, 62.
Fleischbacker H. H., Zancaster J. B. a. Weeber A. P. J. Ment. Sci., 1959, **105**, 313.
Floru R., Costin A., Sterescu-Volanschi M., Popescu I. a. Demetrescu-Patac M. Studii si cercetari fisiol. Acad. RPR, 1958, **3**, 521.
Freter K., Weissbach H., Udenfriend S. a. Witkop B. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1957, **94**, 725.
Hess S., Redfield B. G. a. Udenfriend S. Fed. Proc., 1959, **18**, 402.

Highton T. C. a. Garret M. H. Lancet, 1963, 1, 1234.
Himwich W. A. a. Costa E. Fed. Proc., 1960, **19**, 838.
Horita A. J. Pharmacol., 1958, 122, 176.
Horita A. a. Gogerty J. H. Fed. Proc., 1957, **16**, 308.
Horita A. a. Gogerty J. H. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1958, 122, 195.
Hotovy R. u. Roesch E. Arch. Exper. Pathol. u. Pharmakol., 1958, **232**, 369.
Kaneko Y., McCubbin J. W. a. Page I. H. Circulat. Res., 1960, 8, 1228.
Kärjä J., Kärki N. T. a. Tala E. Acta pharmacol. et toxicol., 1961, **18**, 255.
Kopin I. J. Science, 1959, **129**, 835.
Langemann H. Schweiz. med. Wschr., 1955, **85**, 957.
Lewis G. P. J. Pharmacy and Pharmacol., 1958, **10**, 529.
Leyton G. B. Brit. med. J., 1958, 11, 1136.
Little J. M., Angell E. A., Huffman W. a. Brooks W. J. Pharmacol. a. exp. Ther., 1961, **131**, 44.
Magnes J. a. Hestrin-Lerner S. J. Neurochem., 1960, **5**, 128.
Marois M. Compt. rend. Soc. Biol., 1960, **154**, 1200.
Masuda M,. Slonecker J. a. Dorpat T. L. J. Nerv. a. mental Dis., 1960, **130**, 125.
Mitoma Ch., Weissbach H. a. Udenfriend S. Nature, 1955, **175**, 994.
Monnier M. et Tissot R. Helv. physiol. Acta, 1958, **16**, 255.
Paasonen M. K., Kärki N. T. a. Molkka S. Ann. med. Experim. et biol. fenniae, 1961, **39**, 405.
Parratt J. R. a. West G. B. J. Physiol., 1957, **137**, 179.
Pokorny J. u. Schmidt W. Ztschr. f. Ärztl. Fortschr., 1961, S. 1238.
Poulson E. a. Robson J. M. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1963, **21**, 150.
Rapport M. M., Green A. A. a. Page I. H. J. Biol. Chem., 1948, **176**, 1243.
Revzin A. M., Costa E. Fed. Proc., 1960, 19, 265.
Roddie I. C., Shepherd J. T. a. Whelan R. F. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1955, **10**, 445.
Rowley D. A. a. Benditt E. P. J. Exper. Med., 1956, **103**, 399.
Salmoiraghi G. C., Page I. H. a. McCubrin J. W. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1956, **118**, 477.
Schindler R. Biochem. Pharmacol., 1959, **1**, 323.
Sharpey-Schafer E. P. a. Ginsburg J. Lancet, 1962, 11, 1337.
Sjoerdsma A. a. Udenfriend S. J. clin. Invest., 1955, **34**, 914.
Soulairac A. et Soulairac M. L. Compt. rend. Soc. Biol., 1960, **154**, 510.
Spinazzola A. J. a. Sherrod T. R. Amer. Soc. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1954; J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1955, **113**.
Sprince H. Annals New York Acad. Sci., 1962, **96**, 399.
Stacey R. S. Acta physiol. et pharmacol. neerl., 1959, 8, 222.
Ström Olsen R. a. Weil-Malherbe H. J. Mental Sci., 1958, **104**, 696.
Szara S. a. Hearst E. Annals New York Acad. Sci., 1962, **96**, 134.
Takasima T. a. Hideoki T. Folia Pharmacol. Japonica, 1962, **58**, 437.

Udenfriend S. Proc. 4th Internat. Congr. Biochem., 1958, 3, 301.
Udenfriend S., Bogdanski D. F. a. Weissbach H. Fed. Proc., 1956, **15**, 493.
Udenfriend S., Clark C. T. a. Titus E. J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 501.
Udenfriend S., Weissbach H. a. Bogdanski D. F. J. Biol. Chem., 1957, **224**, 803.
Wada J. A., Megeer P. L., Megeer E. G. Arch. Neurol., 1963, **9**, 69.
Wolley D. W. Science, 1962, **136**, 330.
Wolley D. W. a. Shaw F. N. Brit. Med. J., 1954, **11**, 122.
Wolley D. W. a. van der Hoeven Th. Science, 1963, **139**, 610.

Глава 6. Освободители и антагонисты серотонина

Коштоянц Х. С. и Рожа К. Acta physiol. Acad. scient. hung., 1961, **19**, 189.
Bartholini G., Pletscher A. a. Gey K. F. Experientia, 1961, **17**, 541.
Beckman H. Drugs. Their nature, action and use. W. B. Sounders, 1958, p. 365.
Benditt E. P. a. Rowley D. A. Science, 1956, **123**, 24.
Bertler A., Hillarp N.-A. a. Rosengren E. Naturwissenschaften, 1956, **43**, 521.
Bhattacharya B. K. a. Lewis G. P. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1956, **11**, 202.
Bhattacharya B. K. a. Lewis G. P. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1956a, **11**, 411.
Bodi T., Siegler P. E., Brown E. B., Gershenfeld M. A. a. Nodine J. H. Ann. Allergy, 1961, **19**, 386.
Brown B. B. Ann. New York Acad. Sci., 1957, **66**, 677.
Carlini E. A. a. Green J. P. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1963, **20**, 264.
Carlsson A., Shore P. A. a. Brodie B. B. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1957, **120**, 334.
Cohen S. a. Ditman K. S. J. Amer. Med. Assoc., 1962, **181**, 161.
Costa E. a. Rinaldi F. Amer. J. Physiol., 1958, **194**, 214.
Dalessio D. J. J. Amer. Med. Assoc., 1962, **181**, 318.
Dalessio D. J., Chapman L. F., Zileli T., Cattell M., Ehrlich R., Fortuin F., Godell H. a. Wolff H. G. Acta Neurol., 1961, **4**, 235.
Doepfner W. a. Cerletti A. Internat. Arch. Allergy, 1958, **12**, 89.
Ehringer H., Hornykiewicz O., Lechner K. Arch. exptl. Pathol. u. Pharmakol., 1960, **239**, 507.
Enerbäck L. Nature, 1963, **197**, 610.
Erspamer V. Ricercha scient., 1953, **23**, 1203.
Fingl E. a. Gaddum J. H. Fed. Proc., 1953, **12**, 320.
Friedman A. P. a. Elkind A. H. J. amer. med. Assoc., 1963, **184**, 125.
Gaddum J. H., Drugs which antagonize the actions of 5-hydroxytryptamine on peripheral tissues. In: G. P. Lewis. 5-Hydroxytryptamine. Pergamon Press. New York, 1957, p. 195.

Gaddum J. H. a. Hameed K. A. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1954, 9, 240.
Gaddum J. H., Hameed K. A., Hathaway D. E. a. Stephens F. F. Quartl. J. Exper. Physiol., 1953, 40, 49.
Gaddum J. H. a. Picarelli Z. P. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1957, 12, 323.
Gaddum J. H. a. Vogt M. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1956, 11, 175.
Ganley O. H. a. Robinson H. J. Allergy, 1959, **30**, 415.
Gey K. F. a. Pletscher A. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1961, 133, 18.
Gey K. F. a Pletscher A. J. Neurochem., 1961, 6, 239.
Gey K. F. a. Pletscher A. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1962, 19, 161.
Gey K. F. a. Pletscher A. Nature (Engl.), 1962, 194, 387.
Gyermek L. Pharmacol. Rev., 1961, **13**, 399.
Gyermek L., Lazar G. a. Csak Z. Arch. internat. Pharmacodyn., 1956, **107**, 62.
Häggendal J. a. Lindquist M. Acta physiol. scand., 1963, **57**, 431.
Haley T. J. Amer. Pharmacol. Assoc., 1957 (Sci. ed.), **46**, 428.
Herxheimer H. J. Physiol., 1955, **128**, 435.
Herxheimer H. Arch. Internat. Pharmacodyn., 1956, **106**, 371.
Jaques R., Bein H. J. a. Meier R. Helv. physiol. Acta, 1956, **14**, 269.
Kelemen E. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1957, **12**, 28.
Keller R. Arzneimittelforschung, 1958, **8**, 390.
Kirschner N. Science, 1962, **135**, 107.
Mansour T. E. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1957, **12**, 406.
Mariani L. e Vertua R. Ricerca sci., 1960, **30**, 1552.
Mariani L. e Villani R. Boll. Soc. ital. biol. speriment., 1959, **35**, 1598.
Masse G. a. Chollot M.-L. Compt. rend. Soc. Biol., 1962, **156**, 145.
McIsaac W. M., Khairallah Ph. A. a. Page I. H. Science, 1961, **134**, 674.
Medakovič M. Arch. internat. Pharmacodyn., 1958, **114**, 201.
Meriel P., Ruffié R., Fournier A., Ayrolles Ch. et Cuq P. Rev. du Rhumatisme, 1960, **27**, 149.
Morpurgo C. Biochem. Pharmacol., 1962, **11**, 967.
Mörsdorf K. u. Bode H. H. Arch. Internat. de Pharmacodyn., 1959, **118**, 292.
Nakazawa T. Texas Reports Biol. a. Med., 1960, **18**, 52.
Page I. H. a. McCubbin I. W. Amer. J. Physiol., 1953, **174**, 436.
Pautrizel R., de Loture H. et Pautrizel A. W. Sem. Hôp. de Paris, 1961, **37**, 1713.
Pletscher A. u. Gey K. F. Medicina experimentalis, 1960, **2**, 259.
Pletscher A., Shore P. A. & Brodie B. B. Science, 1955, 122, 347.
Pletscher A., Shore P. A. a. Brodie B. B. J. Pharmacol. a. exper. Ther., 1956, **116**, 84.
Quinn G. P., Shore P. A. a. Brodie B. B. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1959, **127**, 103.
Rapport M. M. a. Koelle G. B. Arch. Internat. Pharmacodyn., 1952, **92**, 464.

Robertson P. A. J. Physiol., 1953, **121**, 54P.
Rowley D. A. a. Benditt E. P. J. Exper. Med., 1956, **103**, 399.
Rudy L. H., Costa E., Rinaldi F. a. Himwich H. E. J. Nerv. a. Mental Dis., 1958, **126**, 284.
Schanberg S. M. a. Giarman N. J. Biochem. Pharmacol., 1962, **11**, 187.
Scherbel A. L. a. Harrison J. W. Angiology, 1959, **10**, 29.
Shaw E. N. a. Wolley D. W. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1954, **111**, 43.
Shaw E. N. a. Wolley D. W. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1956, **116**, 164.
Shore P. A. Pharmacol. Rev., 1962, **14**, 536.
Shore P. A., Pletscher A., Tomich E. G., Kuntzman R. a. Brodie B. B. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1956, **117**, 232.
Shore P. A., Silver S. L. a. Brodie B. B. Science, 1955, **122**, 284.
Sicuteri F. Internat. Arch. Allergy, 1959, **15**, 300.
Sicuteri F. Internat. Arch. Allergy, 1961, **19**, 55.
Sollero L., Page I. H. a. Salmoiraghi G. C. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1956, **117**, 10.
Sparrow E. M. a. Wilhelm D. L. J. Physiol., 1957, **137**, 51.
Spector W. G. a. Willoughby D. A. J. Pathol. a. Bacteriol., 1959, **77**, 1.
Spector W. G. a. Willoughby D. A. Bact. Rev., 1963, **27**, 117.
Stoll W. A., Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie, 1947, **60**, 279.
Stone C. A., Wenger H. C., Ludden C. T., Stavorski J. M. a. Ross A. C. J. Pharmacology a. Exper. Ther., 1961, **131**, 73.
Stormorken H. Arch. Internat. Pharmacodyn., 1959, **119**, 232.
Tedeschi D. H., Tedeschi R. E. a. Fellows E. J. Rev. Canad. Biol., 1961, **20**, 209.
Wolley D. W. a. Shaw E. N. J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 2948.
Wolley D. W. a. Shaw E. Brit. Med. J., 1954, **11**, 122.

К РАЗДЕЛУ II. ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Глава 1. Влияние бактериальной инфекции и интоксикации на содержание и метаболизм серотонина в организме

Богдасаров А. А., Раушенбах М. О., Чертков И. А. и Чернов Г. А. «Острая лучевая болезнь и ее отдаленные последствия». Тезисы докладов конференции. Сухуми, 1959, стр. 18.
Браунштейн А. Е., Горяченкова и Пасхина Т. С. Биохимия, 1949, **14**, 163.
Домрадский И. В., Климова И. М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1962, **53**, 5.
Домрадский И. В., Крупенина В. И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, **55**, № 5, 48.
Григорян М. С., Яралова Г. А. Труды Ереванского зоотехнического ветеринарного института. Ереван, 1957, в. 22, стр. 39.
Григорян М. С., Яралова Г. А Труды Ереванского зоотехнического ветеринарного института. Ереван, 1959, в. 23, стр. 61.

Попененкова З. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 3, 35.
Попененкова З. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 12, 57.
Попененкова З. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, № 2, 32.
Попененкова З. А. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1962, 6, 2, 35.
Попененкова З. А. Антибиотики, 1964, 12, 1085.
Попененкова З. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1964а, 3, 59.
Попененкова З. А. Радиобиология, 1964б, в. 5, 788.
Попененкова З. А. и Завенягина Т. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 11, 43.
Попененкова З. А. и Свинкина Н. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 8, 46.
Раушенбах М. О. Тезисы докладов конференции. Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М., 1962, стр. 12.
Раушенбах М. О. и Чернов Г. А. Проблемы гематологии и переливания крови, 1959, 3, 3.
Рогозкин В. А., Балика Ю. Д. и Знаменская К. М. Тезисы докладов конференции. Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М., 1962, стр. 14.
Роккава Т. Ниссин игаку, 1960, 47, 706.
Татарский В. В. Вопросы медицинской химии, 1959, 5, 3, 206.
Хотта К., Исигуро И., Найто Д. Битамин, 1961, 23, 1, 31.
Чернов Г. А. и Раушенбах М. О. Проблемы гематологии и переливания крови, 1960, 9, 3.

Adams B. Lancet, 1960, 1, 207.
Akcasu A., Akcasu M. a. Tümay S. B. Nature, 1960, 187, 324.
Altman K. I. a. Miller G. Nature, 1953, 172, 868.
Armin J. a. Grant R. T. J. Physiol., 1957, 138, 417.
Band P., Jasmin G. et Leger J. Rev. canad. biol., 1961, 20, 69.
Benditt E. P. a. Rowley D. A. Science, 1956, 123, 24.
Benhamou E. et Lacroix R. Compt. rend. Soc. Biol., 1957, 151, 545.
Bertaccini G. J. Physiol., 1960, 153, 239.
Bertaccini G. a. Nobili M. B. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1961, 17, 519.
Bett I. M. Ann. Rheumatic. Dis., 1962, 21, 63.
Bett I. M. Ann. Rheumatic. Dis., 1962, 21, 388.
Bombara G., Stirpe F., Benadino G. a. Beninati A. Radiologia, 1957, 13, 587.
Boquet P. a. Izard Y. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1950, 75, 254.
Borges F. J. a. Besman S. P. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1956, 93, 513.
Born C. V. R., Ingram G. I. C. a. Stacey R. S. Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 62.
Boyland E. a. Williams D. C. Biochem. J., 1956, 64, 578.
Brenk H. A. S. van den. Proc. of the 2nd Austral. Conf. on Radiation Biol., 1958, p. 169.
Brune G. G a. Pscheidt G. R. Fed. Proc., 1961, 20, 889.

Bülbring E., Crema A. J. Physiol. (Engl.), 1959, **146**, 29.
Bülbring E. a. Lin R. C. Y. J. Physiol., 1957, **138**, 12P.
Bülbring E. a. Lin R. C. Y. J. Physiol., 1958, **140**, 381.
Buscaino G. A., Stefanachi L. Acta neurol., 1958, **13**, 156.
Buzard J. A., Nytch P. D. J. Biol. Chem., 1957, **227**, 225.
Castro F. T., de Price J. M. a. Brown R. R. J. Amer. Chem Soc., 1956, **78**, 2904.
ernov G. A. Radiobiologia a. Radiotherapia, 1963, **4**, 139.
Charconnet-Harding F., Dalgliesh E. E. a. Neuberger A. Biochem. J., 1953, **53**, 513.
Clercq M. de. Semaine Hôp. Pathol. et Biol., 1961, **9**, 349.
Cora D., Abrignani F., Debiasi S. Minerva nefrol., 1957, **4**, 21.
Dalgliesh C. E. Biochem. J., 1955, **61**, 328.
Davis R. B. J. Lab. a. Clin. Med., 1959, **54**, 344.
Davis R. B., Bailey W. L. a. Hanson N. P. J. Lab. a. Clin. Med. 1961, **58**, 811.
Davis R. B., McQuarrie D. G. a. Meeker W. R. Fed. Proc., 1959, **18**, 211.
Davis R. B. a. Meeker W. R. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1961, **108**, 774.
Davis R. B., Meeker W. R. a. McQuarrie D. G. Circulat. Res., 1960, **8**, 234.
Davison A. N. Physiol. Rev., 1958, **38**, 729.
Davison J., Sjoerdsma A., Loomis L. N. a. Udenfriend S. J. Clin. Invest., 1957, **36**, 1594.
Despopoulos A. a. Weissbach H. Amer. J. Physiol., 1957, **189**, 548.
Dick M. a. Todrick A. Biochem. J., 1956, **63**, 17P.
Doy C. H. a. Pittard A. J. Nature, 1960, **185**, 941.
Dyer H. M., Morris H. P. J. Cancer Inst., 1961, **26**, N 2, 315.
Emanuel A., Scott J., Collins R. a. Haddy E. J. Fed. Proc., 1958, **17**, 162.
Ershoff B. H. a. Gal E. M. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1961, **108**, 160.
Erspamer V. Ciba Foundation symposium on Hypertension. London, Churchill, 1954, p. 78.
Erspamer V. Pharmacol. Rev., 1954, **6**, 425.
Erspamer V. J. Physiol. (London), 1955, **127**, 118.
Erspamer V. Recent Research in the Field of 5-Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines. Fortschr. Arzneimittelf., 1961, **3**, 151.
Erspamer V., Bertaccini G. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, **137**, f. 1—2, 6.
Erspamer V., Ottolenghi A. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, **93**, 293.
Euler U. S. von, a. Östlund E. Acta physiol. Scand., 1957, **38**, 364.
Frieden E., Westmark G. W. a. Schor J. M. Arch. Biochem. a. Biophys., 1961, **92**, 176.
Gennes L. de, Tourneur A., Aubert P., Laudat Ph., Moukhtar M. et Baillet J. Presse Méd., 1957, **65**, 1321.
Gilbert R. P. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1959, **100**, 346.
Ginzel K. H. J. Physiol., 1957, **37**, 62P.

Göran B. Scan
Greisman S.
Greuel H. u.
Habermann
133.
Hardisty R.
1956, 12, 42
Hardisty R.
Hawkins J.
Henderson
J. biol. Che
Hendrix T. R
ger F. J. A
Hughes F. B.,
127, 96.
Humphrey J.
Humphrey J.
Jacoby W. B.
Kawachi T.,
ra Y. J. Can
Kawachi, Fu
ra Y. J. Ca
Kerby G. P. a
Knox W. E. Br
Kopin I. J.
Kowlessar C
ger M. H.
Laboranti F.
Langendorf
110, 505.
Lembeck F.
Macfarlane
nox B., N
148.
McIsaac W.
McKusick A.
McMillan M.
Mason M. J.
Mason M. a.
Metzler D. E
1954, 76, 6
Milne M. D.,
ge L. W. C
Musajo L., B
855.
Musajo L., B
1956, 1, 22
Musajo L., S
185.
Notter B. Sch
Nowak A., S
Oka M. a. Le
Passouant
Sem. Hôp.

Göran B. Scand. J. clin. a. lab. Investig., 1961, **13**, suppl., 55, 88.
Greisman S. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1960, **103**, 628.
Greuel H. u. Schäfer E. L. Tuberkulosearzt, 1961, **15**, 761.
Habermann E. u. Springer H. Naturwissenschaften, 1958, **45**, 133.
Hardisty R. M., Ingram G. I. C., Stacey R. S. Experientia 1956, 12, 424.
Hardisty R. M. a. Stacey R. S. Brit. J. Haematol., 1957, **3**, 292.
Hawkins J. Biochem. J., 1952, **51**, 399.
Henderson L. M., Weinstock I. M. a. Ramasarma G. B J. biol. Chem., 1951, **189**, 19.
Hendrix T. R., Atkinson M., Clifton J. A. a. Ingelfinger F. J. Amer. J. Med., 1957, **23**, 886.
Hughes F. B., Brodie B. B. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1959, 127, 96.
Humphrey J. H., Jaques R. J. Physiol., 1955, **128**, 9.
Humphrey J. H., Toh C. C. J. Physiol., 1954, **124**, 300.
Jacoby W. B. a. Bonner D. M. J. biol. Chem., 1953, 205, 709.
Kawachi T., Fujii S., Uesaki N., Suzuki T. a. Yamamura Y. J. Cancer Res., 1961, **52**, 3, 219.
Kawachi, Fujii S., Suzuki T., Uesaki N. a. Yamamura Y. J. Cancer Res., 1961, **52**, 3, 213.
Kerby G. P. a. Taylor S. M. J. Clin. Investig., 1959, **38**, 1059
Knox W. E. Brit. J. Exper. Pathol., 1951, **32**, 462.
Kopin I. J. Science, 1959, 129, 835.
Kowlessar O. D., Williams R.C., Law D. H. a. Sleisenger M. H. New Engl. J. Med., 1958, **259**, 340.
Laboranti F. a. Arposio M. Arch. Med. Intern., 1961, **13**, 151.
Langendorff H. u. Melching H.-J. Strahlentherapie, 1959, **110**, 505.
Lembeck F. Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmakol., 1954, **221**, 50.
Macfarlane P. S., Dalgliesh C. E., Dutton R. W., Lennox B., Nyhus L. M. a. Smith A. N. Scott. Med. J., 1956, **1**, 148.
McIsaac W. M. a. Page I. H. J. Biol. Chem., 1959, **234**, 858.
McKusick A. B. a. Hsu J. M. Arthr. and Rheum., 1961, **4**, 426.
McMillan M. J. Clin. Pathol., 1960, **13**, 140.
Mason M. J. Biol. Chem., 1953, **201**, 513.
Mason M. a. Berg C. P. J. Biol. Chem., 1952, **195**, 515.
Metzler D. E., Ikawa M. a. Snell E. E. J. Amer. Chem. Soc, 1954, **76**, 648.
Milne M. D., Crawford M. A., Girao C. B. a. Loughridge L. W. Clin. Sci., 1960, **19**, 765.
Musajo L., Benassi C. A. a. Parpajola A. Nature, 1955, **175**, 855.
Musajo L., Benassi C. A. a. Parpajola A. Clin. chim. Acta, 1956, **1**, 229.
Musajo L., Spada A. a. Coppini D. J. Biol. Chem., 1952, **196**, 185.
Notter B. Schweiz. med. Wschr., 1956, 86, 48.
Nowak A., Szlenkier E. Cruzlica, 1957, **25**, 31.
Oka M. a. Leppänen V. V. E. Ann. Rheumat. Dis., 1959, **18**, 313
Passouant P., Passouant-Fontaine Th. et Cadilhac J. Sem. Hôp. Pathol. et Biol., 1958, **6**, 19.

Piazza M., Tancredi F. a. Quagliariello E. Nature, 1961, **191**, 601.
Pick E. P. Arch. Internat. Pharmacodyn., 1960, **126**, 374.
Pitot H. C. a. Morris H. P. Cancer Res., 1961, **21**, 1009.
Porter C. C., Clark I. a. Silber R. H. Arch. Biochem., 1948, **18**, 339.
Price J. M. Univ. Michigan Med. Bull., 1958, **24**, 461.
Price J. M., Brown R. R. a. Larson F. C. Fed. Proc., 1956, **15**, 330.
Price J. M., Brown R. R. a. Larson F. C. J. Clin. Invest., 1957, **36**, 1600.
Price J. M., Brown R. R. a. Peters H. A. Neurology, 1959, **9**, 456.
Price J. M., Brown R. R., Rukavina J. G., Mendelson Ch. a. Johnson S. A. M. J. Invest. Dermatol., 1957, **29**, 289.
Rosenberg J. C., Lillehei R. C., Moran W. H. a. Zimmermann B. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1959, **102**, 335.
Rothschild A. M. a. Rocha e Silva M. Brit. J. exp. Pathol., 1954, **35**, 507.
Saccone C., Tancredi F., Tedele L., Quagliariello E. Boll. Soc. ital. biol. sperimentale, 1960, **36**, 1942.
Sachs E. J. Neurosurg., 1957, **14**, 22.
Sandler M. a. Close H. C. Lancet, 1959, **11**, 316.
Sandler M. a. Spector R. G. Nature, 1961, **169**, 838.
Schayer R. W. J. Physiol., 1960, **198**, 1187.
Schayer R. W. Science, 1960, **131**, 226.
Schayer R. W. a. Ganley O. H. Amer. J. Physiol., 1959, **197**, 721.
Schmid E., Kinzelmeier H. und Seng I. Experientia, 1959, **15**, 230.
Scriver Ch. R. J. Lab. a. Clin. Med., 1961, **58**, 908.
Shaw K. N. F., Redlich D., Wright S. W. a. Jepson J. B. Fed. Proc., 1960, **19**, 194.
Shimamoto T., Yamazaki H., Ohno K., Uchida H., Konishi T. a. Iwahara Sh. Proc. Jap. Acad., 1958, **34**, 444.
Shimamoto T., Yamazaki H., Sagawa N., Iwahara Sh., Konishi T. a. Maezawa H. Proc. Jap. Acad., 1958, **34**, 450.
Sjoerdsma A., Weissbach H. a. Udenfriend S. Amer. J. Med., 1956, **20**, 520.
Smith D. D. a. Miles A. A. Brit. J. exp. Pathol., 1960, **41**, 305.
Sourkes Th. L. Rev. canad. Biol., 1958, **17**, 328.
Stetson C. A. J. Exper. Med., 1951, **93**, 489.
Tabachnik I. I. A. a. Rubin A. A. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1959, **101**, 435.
Toh C. C. J. Physiol., 1954, **126**, 248.
Tompsett S. L. Clinica Chimica Acta, 1959, **4**, 411.
Udenfriend S., Weissbach H. a. Bogdanski D. F. J. Pharmacol., a. Exper. Ther., 1957, **120**, 255.
Valsecchi A., Valzelli L. Boll. Soc. ital. biol. Sperimentale, 1957, **33**, 855.
Vojtěchovský M., Vitek V., Ryšanek K. a. Bultasova H. Experientia, 1958, **14**, 422.
Waalkes T. P., Weissbach H., Bozicevich J. a. Udenfriend S. J. Clin. investig., 1957, **36**, 1115.

Wiseman M. H., Kalant N. a. Hoffman M. M. J. Lab. a. clin. Med., 1958, 52, 27.
Yamaguchi H. Нихон сёнika гаккай дзасси, 1960, 64, 78.
Zbinden G., Pletscher A. u. Studer A. Klin. Wochenschr., 1957, 35, 565.
Zucker M. B. a. Borrelli J. Amer. J. clin. Pathol., 1956, 26, 13.
Zucker M. B. a. Borrelli J. Amer. J. Physiol., 1956a, 186, 105.
Zweifach B. W., Nagler A. L. a. Thomas L. J. Exper. Med. 1956, 104, 881.

Глава 2. Влияние экзогенного и эндогенного серотонина на течение и исход бактериальной интоксикации и инфекции

Банщиков В. М., Столяров Г. В. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 61, 127.
Жеребченко П. Г. Головчинская Е. С., Костяновский Р. Г., Красных И. Г., Кузнец Е. И. и др. Общая биология, 1960, 21, 2, 157.
Жеребченко П. Г. и Суворов Н. Н. Тезисы докладов конференции. Патогенез, эксп. профилактика и терапия лучевых поражений. М., 1962, стр. 46.
Жеребченко П. Г., Суворов Н. Н., Шашков В. С., Ярмоненко С. П. и Морозовская Л. М. Радиобиология, 1961, 1, № 5, 789.
Красных И. Г., Жеребченко П. Г., Мурашова В. С., Суворов Н. Н., Сорокина Н. П. и Шашков В. С. Радиобиология, 1962, 2, 1, 156.
Кратинов А. Г. Труды Научно-исследовательского противочумного института Кавказа и Закавказья. Ставрополь, 1959, в. 3, стр. 183.
Кратинов А. Г. и Максименко М. А. ЖМЭИ, 1956, 2, 83.
Кузнец Е. И., Шашков В. С., Тер-Вартанян Л. С., Преображенская М. Н., Суворов Н. Н., Сычева Т. П., Щукина М. Н. Докл. АН СССР, 1961, 136, 1231.
Машковский М. Д. Учены записки ин-та фармакологии и химиотерапии АМН СССР, 1963, 3, 24.
Машковский М. Д. и Трубицына Т. К. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1963, 63, 72.
Митрофанов В. С., Попененкова З. А., Толмачева Н. С. и Чернух А. М. В кн.: Новые данные о фармакологии и клинике производных фенотизаинового ряда. Ученые записки. М., 1958, т. 1, стр. 167.
Моримицу М., Кагэура К., Ивасаки С., Ямада Х., Симида Т., Хига М., Фудзивора Ц., Хорита С. Нагасаки игаккай дзасси, 1962, 37, 14.
Першин Г. Н., Несвадьба В. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1963, № 8, 81.
Попененкова З. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, 8, 23.
Попененкова З. А. Фармакология и токсикология, 1958, 4, 86.
Попененкова З. А. В сб.: Вопросы инфекц. патол. и экспер. терапии инфекций. М., 1963, стр. 464.

Попененкова З. А. Антибиотики, 1964, 3, 264.
Попененкова З. А. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1965, 1, 62.
Попененкова З. А. и Завенягина Т. Н. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1962, 6, 48.
Попененкова З А. и Свинкина Н. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 8, 46.
Попененкова З. А. и Свинкина Н. В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 10, 43.
Попененкова З. А. и Харитнова А. М. Фармакология и токсикология, 1958, 1, 57.
Пухальская Е. Ч. Тезисы докладов 4-й итоговой конференции Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. М., 1961, стр. 67.
Пухальская Е. Ч., Петрова М. Ф. и Меньшикова Г. П. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1960, 10, 105.
Суворов Н. Н., Мурашева В. С. Медицинская промышленность СССР, 1961, 1, 6.
Суворов Н. Н., Преображенская М. Н., Уварова Н. В. Журнал общей химии, 1962, 32, в. 5, 1567.

Abernathy R. S., Halberg F. a. Spink W. W. J. Lab. a. clin. Med., 1957, 49, 708.
Allanby K. D., Cox A. G. C., MacLean K. S., Price T. M. L a. Southwell N. Lancet, 1961, 1, 138.
Arora R. B. a. Sivappa D. S. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1962, 19, 394.
Bailev S. de' A., Bucci L., Gosline E., Kline N. S., Park I. H. Rochlin D., Saunders J. C. a. Vaisberg M. Ann. New York Acad. Sci., 1959, 80, N 3, 652.
Billa B. e Valzelli L. Boll. Soc. ital. biol. speriment., 1958, 34, 1404.
Bodi T., Siegler P. E., Brown E. B., Gershenfeld M. A. a. Nodine J. H. Ann. Allergy, 1961, 19, 386.
Bogdanski D. F., Weissbach H. a. Udenfriend S. J. Pharm. a. Exper. Therap., 1958, 122, 182.
Bois P. a. Selye H. Interaction between 5-th and corticoids in the regulation of somatic growth inflammation and lymphatic tissue development. Philadelphia, 1955.
Bovet D., Kohn R., Marotta M. a. Silvestrini B. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1958, 13, 74.
Brest A. N., Duarte C. a. Moyer J. H. Amer. J. Cardiol., 1960, 6, 106, page 11.
Briceno Cisneros S. Cli. y Lab., 1960, 70, 353.
Brunaud M., Brunaud S. et Decourt Ph. Compt. Rend. Soc Biol., 1953, 147, 1764.
Bushby S. R. M. a. Green A. F. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth. 1955, 10, 215.
Cahen P., Finas Ch. et Froment R. Cardiologia, 1960, 37, 103.
Carrier R. N. a. Buday P. V. Nature, 1961, 191, 1101.
Coates E. O. a. Brickman G. L. a. Meade G. M. Arch. Intern. Med., 1954, 93, 541.
Cohen S. G. a. Sapp T. M. J. Allergy, 1960, 31, 248.

Davis R. B., Brown B. W., Meeker W. R., Ausman R. K. a Bailey W. L. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1962, **109**, 412.
Davison A. N. Physiol., Rev., 1958, **38**, 729.
Delay L., Deniker P., Ginestet D., Périer M. et Conté C Encephale. 1962, **51**, 529.
Doepfner W. a. Cerletti A. Internat. Arch. Allergy and appl Immunol., 1958, **12**, 89.
Erspamer V. J. Physiol. (London), 1955, **127**, 118.
Fabre J., Rudhardt M., Michel B., Laciur G. et Jeandet J. Chemotherapia, 1962, **4**, 237.
Ganley O H. Arch. internat. Pharmacodyn., 1962, **138**, 125.
Cerbeaux A. et Lenegre J. Cardiologia, 1960, **37**, Suppl. 2, 165.
Gilbert R. P. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1959, **100**, 346.
Göing H. Arzneimittelforschung, 1959, **9**, 793.
Goldberg L. I., Horwitz D. a. Sjoerdsma A. J. Pharmacol. a. exp. Ther., 1962, **137**, 39.
Gordon P. a. Lipton M. A. Fed. Proc., 1957, **16**, 301.
Gordon P. a. Lipton M. A. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1960, **105**, 162.
Göschke H. Arch. internat. pharmacodyn., 1961, **13**, 245.
Grant A. P. Irish. J. Med. Sci., 1960, 418, 466.
Greuel H. u. Schäfer E. L. Tuberkulosearzt, 1961, **15**, 761.
Griffith G. C. Circulation, 1960, **22**, 1156.
Halberg F. Amer. J. Physiol. 1954, **179**, 309.
Halpern B. N., Morard J. C. et Drudi-Baracco C. Compt. Rend. Soc. Biol., 1962, **156**, 773.
Halpern B. N., Neven T., Branellec A., Drudi-Baracco C. Compt. Rend. Soc. Biol., 1962, **156**, 1739.
Harris J. A. a. Robin A. A. J. Mental Sci., 1960, **106**, 1432.
Hegglin R., Lüthy E., Isler V. u. Forster G. Cardiologia, 1960, **37**, 230.
Hess S. M., Redfield B. G., Udenfriend S. J. Pharmacol. a Exptl. Therap., 1959, **127**, **3**, 178
Hicks R. a. West G. B. Nature, 1958, **181**, 1342.
Highman B. a. Maling H. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1962, **137**, 344.
Hojman D., Lemberg A., Palel J., de Rubin B. Rev. clin. esp., 1962, **87**,. 2, 91.
Iisalo E. Duodecim, 1960, **76**, 596.
Johnson L. P., Sloop R. D., Jesseph J. E. a. Harkins H. N. Ann. Surg., 1962, 156, 546.
Kader M. M. A. a. Zaki O. Experientia, 1958, **14**, 454.
Kärjä J., Kärki N. T., Tala E. Acta pharmacol. et toxicol., 1961, **18**, 3, 255.
Kiloh L. G., Child J. P. a. Latner G. J. Mental Science, 1960, **106**, 1425.
Kind L. S. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1957, **95**, 200.
Kirshner N., Goodale Mc. C., Rosen L. J. Pharmacol. a. Exp. Therap., 1959, 127, 1.
Kitay J. I., Holub D. A., Jailer J. W. Endocrinology, 1959, 65, 548.
Kojima O. Нитидай игаку дзасси, 1957, 16, 126.
Kolchlin B., Iliev V. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, (3), 864.

Langendorff H. u. Melching H.-J. Strahlentherapie, 1959, **110**, 505.
Lasker S. E. a. Fox Ch. L. Fed. Proc., 1960, **19**, 103.
Lauer J. W., Inskip W. M., Bernsohn J. a. Zeller E. A. Arch. Neurol. a. Psychiat., 1958, **80**, 122.
Läuppi E. u. Piller M. Cardiologia, 1960, **37**, 87.
Lavenstein A. F., Dacaney E. P., Lagusna L. a. van Metre T. E. J. Amer. Med. Assoc., 1962, **180**, 912.
McKusick A. B. a. Hsu J. M. Arthr. and Rheum., 1961, **4**, 426.
Maggiora A. et Brun R. Dermatologica, 1963, **126**, 30.
Maling H. M., Highman B., Spector S. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1962, **137**, 334.
Marshall E. F., Stirling G. S., Tait A. a. Todrich A. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1960, **15**, 35.
Maxwell M. H., Bernstein H., Roth S. a. Kleeman Ch. R Amer. J. Cardiol., 1960, **6**, 1146.
Melching H. J., Jaques R. u. Ladner H. A. Strahlentherapie., 1961, **116**, 251.
Miller J. Annals Allergy, 1963, **21**, 588.
Mishra B. P. a. Sanyal R. K. J. Pharmacy a. Pharmacol., 1959, **11**, 127.
Mond E. a. Mack I. Amer. Heart J., 1960, **59**, 134.
Moussatche H. a. Pereira A. N. Acta physiol. latino-amer., 1957, **7**, 71.
Munoz J. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1957, **95**. 328.
Munoz J. a. Greenwald M. A. Fed. Proc., 1957, **16**, 427.
Naranjo P. Allerg. and Asthma, 1962, **8**, 248.
Nilsen A. Acta dermato-venereol., 1951, **31**, 97.
Noel P. R. B. a. Palmer A. C. Lancet, 1962, **1**, 1050.
Nowlis G. R. Ann. New York, Acad. Sci., 1959, **80**. N 3, 860.
Noyes H. E., Sanford J. P. a. Nelson R. M. Proc. Soc. Exper Biol. a. Med., 1956, **92**, 617.
Oblath R. W. a. Griffith G. C. Amer. J. Cardiol., 1960, **6**, 1132.
Page I. a. Dustan H. P. J. Amer. Med. Assoc., 1959, 170, 1265.
Parant M. Ann. Inst. Pasteur, 1962, **102**, 85.
Pare C. M. B., Sandler M. J. Neurol., Neurosurg, and Psych., 1959, **22**, 247.
Pletscher A., Gey K. F. a. Thölen H. Cardiologia, 1960, **37**, 11.
Popper H. J. Amer. Med. Assoc., 1958, **168**, 2235.
Popper H. Ann. New York Acad. Sci., 1959, **80**, 928.
Prange A. J. North Carolina Med. J., 1960, **21**, 546.
Preston N. W. J. Pathol. a. Bacteriol., 1959, **78**, 217.
Prez R. M. Des, Fallon N. a. Hook E. W. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1961, **107**, 529.
Quay W. B a. Halevy A. Physiol. Zoology, 1962, **35**, 1.
Riser M., Geraud J., Gayral L., Turnin J. et Stern H. Therapie, 1960, **15**, 845.
Rivier J. L. et Duchosal P. W. Méd. et Hygiène, 1961, **19**, 921.
Robie T. R. Dis. Nerv. Syst., 1961, **2**, 452.
Robson J. M. a. Didcock K. A. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1956, **11**, 190.
Rosenkrantz H. a. Laferte R. O. Endocrinology, 1960, **66**, 832
Sanyal R. K. a. West G. B. Nature, 1957, **180**, 1417.
Sanyal R. K. a. West G. B. J. Physiol., 1958, **140**, 47.

Sanyal R. K. a. West G. B. J. Physiol., 1958a, 142, 571.
Sanyal R. K. a. West G. B. J. Physiol., 1958б, 144, 525.
Scherbel A. L. The possible role of serotonin in rheumatoid arthritics and other collagen diseases. In: L. C. Mills a. J. H. Moyer. Inflammation and diseases of connective tissue. W. B. Saunders, 1961, p. 152.
Scherbel A. L. a. Harrison J. W. Ann. New York Acad. Sci., 1959, 80, N 3, 820.
Scherbel A. L. a. Harrison J. W. Angiology, 1959, 10, 29.
Selye H., Gabbiani G. a. Tuchweber B. Ann. Allergy, 1962, 20, 777.
Shimamoto T., Fujita T., Shimura H., Yamazaki H., Iwahara Sh. a. Yajima G. Proc. Japan. Acad., 1958, 34, 537.
Shimamoto T., Inoue M., Konishi T. a. Iwahara Sh. Arch. internat. Pharmacodyn., 1959, 121, 342.
Shimamoto T., Inoue M., Koizumi M., Iwahara Sh. a. Konishi T. Proc. Jap. Acad., 1958, 34, 456.
Shimamoto T., Ishioka T., Fujita T. Circulat. Res., 1962, 10, 647.
Shimamoto T., Yamazaki H., Fujita T., Sunaga T., Ishioka T., Iwahara Sh. a. Yajima G. Proc. Jap. Acad., 1959, 35, 632.
Shimamoto T., Yamazaki H., Inoue M., Fujita T., Sagawa N., Sunaga T. a. Ishioka T. Proc. Jap. Acad., 1960, 36, 240.
Shimamoto T., Yamasaki H., Sagawa N., Iwahara Sh., Konishi T. a. Maezawa H. Proc. Jap. Acad., 1958, 34, 450.
Smellie H. a. Fry L. Acta allerg., 1962, 17, 352.
Stacey R. S. a. Sullivan T. J. J. Physiol., 1957, 137, 63P.
Stone C. A., Wenger H. C., Ludden C. T., Stavorski J. M. a. Ross Ch. A. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1961, 131, 73.
Sullivan T. J. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1961, 16, 90.
Tedeschi D. H., Tedeschi R. E. a. Fellows E. J. J. Pharmacol. and Exper. Ther., 1959, 126, 223.
Telford M. J. a. West G. B. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1960, 15, 532.
Thomas L. J. Exper. Med., 1956, 104, 865.
Tobin J. M., Plante M. A., Kupski L. Ann. New York Acad. Sci., 1959, 80, 3, 760.
Varkoyi G. Ztschr. f. d. ges. innere Med., 1961, 16, 1030.
Verdesca A. S., Westermann C. D., Crampton R. S., Black W. C., Nedeljkovic R. I. a. Hilton J. C. Amer. J. Physiol., 1961, 201, 1065.
Vittorio P. V., Wight E. W. a. Sinnott B. E. Canad. J. Biochem. a. Physiol., 1963, 41, 347.
Vojtěchovský M., Vitek V., Ryšanek K. a. Bultasová H. Experientia, 1958, 14, 422.
Webb I. L. Amer. J. Cardiol., 1960, 6, 1112.
Weil-Malherbe H. a. Bone A. D. J. Neurochem., 1959, 4, 251.
Weiss J., Weiss S. a. Weiss B. Ann. New York. Acad. Sci., 1959, 80, 3, 854.

Wostmann B. S. В кн.: Рефераты секционных сообщений V Международного конгресса биохимиков. М., 1961, т. 2, стр. 319.
Zbinden G., Studer A. Experientia, 1958, **14**, 201.

Глава 3. Роль серотонина при анафилаксии и аллергических явлениях

Глозман О. С., Казаткина А. П., Коробков Ю. Г., Куршева А. Н., Лик О. Н., Планельес Х. Х., Уварова К. Г., Фейгельсон А. С., Ханин М. Н. и Шварц-Грудзинская П. Я. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, 11/12, 33.
Ackroyd J. F. Clin. Sci., 1951, **10**, 185.
Archer G. T. Australian J. Exper. Biol. a. Med. Sci., 1960, **38**, 147.
Archer G. T. Nature, 1961, **190**, 350.
Asboe-Hansen G. Internat. Rev. Cytol., 1954, **3**, 399.
Ayo C. J. Immunol., 1943, **46**, 113.
Ayo C. J. Immunol., 1943, **46**, 127.
Ayo C. et Arthus A. Compt. rend. Soc. Biol., 1937, **124**, 1045.
Band P., Jasmin G. a. Leger J. Rev. Canad. de Biol., 1961, **20**, 69.
Barkham P. a. Tocantins L. M. Blood, 1954, **9**, 134.
Benacerraf B. a. Kabat E. A. J. Immunol., 1949, **62**, 517.
Bender M. B. J. Immunology, 1943, **47**, 483.
Benditt E. P., Bader S. a. Lam K. B. Arch. Pathol., 1955, **60**, 104.
Benditt E. P. a. Wong R. L. J. Exper. Med., 1957, **105**, 509.
Benditt E. P., Wong R. L., Arase M. a. Roeper E. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1955, **90**, 303.
Bickel G. et Frommel F. J. de physiol. et pathol. génerale, 1924, **22**, 625.
Biedl A. u. Kraus R. Wien. klin. Wschr., 1909, **22**, 363.
Bordet J. Compt. rend. Soc. Biol., 1924, **179**, 243.
Boréus L. O. Acta physiol. scand., 1960, **48**, 431.
Boréus L. O. Acta physiol. scand., 1960, **49**, 251.
Boréus L. O. Acta physiol. scand., 1960, **50**, 375.
Braune J. F. Zbl. f. Bakt., Parasitenk., Infektionsk. und Hygiene, I Abt., Orig., 1958, **173**, 107.
Carter P. B., Higginbotham R. D. a. Dougherty T. F. J. Immunol., 1957, **79**, 259.
Cauwenberge H., Lapière Ch., Lecomte J. et Renson J. Compt. rend. Soc. Biol., 1958, **152**, 1848.
Clifton E. E. J. Lab. a. Clin. Med., 1952, **39**, 105.
Cochrane Ch. G. a. Weigle W. C. J. Exper. Med., 1958, **108**, 591.
Cohen S. G. a. Sapp T. M. J. Allergy, 1960, **31**, 248.
Craps L. Internat. Arch. Allergy a. appl. Immunol., 1962, **20**, Suppl. 2, VIII, 103.
Dale H. H. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1913, **4**, 167.
Dale H. H. a. Laidlaw O. P. J. Immunol., 1910/1911, **41**, 318.
Davies G. E. a. Lowe J. S. Brit. J. Exper. Pathol., 1960, **41**, 335.

Erspamer V. Recent research in the field of 5-Hydroxytryptamine and related indolalkylamines. 9. Participation of 5-HT in Anaphylaxis, Inflammation and response to stress. Progress in drug research, 1961, v. III, p. 253.
Fawcett D. W. Anatom. Record, 1955, **121**, 29.
Feldberg W. a. Smith A. N. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1953, **8**, 406.
Fink M. A. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1956, **92**, 673.
Fink M. A. a. Rothlauf M. V. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1955, **90**, 477.
Fox C. L., Einbinder J. M. a. Nelson C. T. Amer. J. Physiol., 1958, **192**, 241.
Friedberger E. IV. Mitt. Ztschr. f. Immunitätsf., 1909, **4**, 636.
Geiger W. B. a. Alpers H. S. J. Allergy, 1959, **30**, 316.
Geiger W. B., Hill E. M. a. Thompson M. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1956, **92**, 793.
Gershon M. D. a. Ross L. L. J. Exper. Med., 1962, **115**, 367.
Giertz H., Hahn F., Opferkuch W. u. Schmutzler W. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1961, **242**, 42.
Giertz H., Hahn F., Jurna I. u. Schmutzler W. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1961, **242**, 65.
Girard J. P. Helv. med. Acta, 1961, **28**, 476.
Godlowski Z. Z., Calandra J. D. a. Baron H. J. Ann. Allergy, 1962, **20**, 437.
Gözsy B. et Kátó L. Ann. Inst. Pasteur, 1962, **103**, 410.
Greisman S. E. J. O Immunol., 1958, **81**, 214.
Haplern B. N., Neveu T., Branellec A. et Drudi-Baracco C. Compt. rend. Soc. Biol., 1962, **156**, 1739.
Hartman J. D. a. Hoch W. S. Amer. J. Physiol., 1955, **183**, 214.
Hayashi H., Tokuda A. a. Udaka K. J. Exper. Med., 1960, **112**, 237.
Herxheimer H. J. Physiol., 1955, **128**, 435.
Hess S. M., Connamacher R. H., Ozaki M. a. Udenfriend S. J. Pharmacol. a. Exper. Ther., 1961, **134**, 129.
Hill M. Nature, 1957, **180**, 684.
Hoigné R., Flückiger P., Flückiger J. u. Storck H. Internat. Arch. Allergy, 1954, **5**, Suppl., 50.
Hoigné R., Flückiger P., Flückiger J., Storck H. u. Koller F. Schweiz. med. Wschr., 1954, **84**, 1168.
Hoigné R. u. Storck H. Schweiz. med. Wschr., 1953, **83**, 718
Humphrey J. H. Biochemical aspects of reactions in hypersensitive responses. In: H. S. Lawrence. Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states. New York, 1959, N 1.
Humphrey J. H. a. Jaques R. J. Physiol., 1955, **128**, 9.
Humphrey J. H. a. Mota I. Immunology, 1959, **2**, 31.
Inderbitzen Th. Internat. Arch. Allergy a. appl. Immunol., 1961, **18**, 85.
Inoue T. et Kuriaki K. Compt. rend Soc. Biol., 1957, **151**, 1470.
Jaques L. B. a. Waters E. T. J. Physiol., 1941, **99**, 454.
Jorpes E., Holgrem H. u. Wilander O. Ztschr. f. mikroskop. anat. Forschung, 1937, **42**, 279.
Kellaway C. H. a. Trethewie F. R. Quartl. J. Exper. Physiol., 1940, **30**, 121.
Keller R. Internat. Arch. Allergy, 1957, **11**, 328.

Keller R. Experientia, 1962, **18**, 286.
Kissmeyer-Nielsen F. Acta med. scand., 1956, **154**, 289.
Klopstock A., Schwartz J. a. Grinberg E. Israel med. J., 1962, **21**, 216.
Laroche Cl. et Even Ph. Presse Med., 1963, **71**, 1607.
Lecomte J. Compt. rend. Soc. Biol., 1956, **150**, 593.
Lecomte J. Acta allergol., 1960, **15**, 61.
Lewis T. Blood vessels of human skin and their responses. London, Shaw ed., 1927.
Logan G. B. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1961, **107**, 466.
Logan G. B. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1962, **111**, 171.
McMaster Ph. D. General and local vascular reactions in certains states of hypersensitivity. A limited review of previous work. In: H. Sherwood Lawrence. Cellular and humoral aspects of the hypersensitive state. New York, 1959, p. 329.
Manwaring W. H. Ztschr. f. Immunitätsf. 1911, **8**, 1.
Manwaring W. H. a. Kusama G. J. Immunol., 1917, **2**, 157.
Mayer R. L. a. Brousseau D. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1946, **63**, 187.
Medakovic M. Arch. Internat. physiol. biochim., 1959, **67**, 294.
Miescher P. A. u. Straessle R. Vox Sang, 1956, **1**, 83.
Miescher P. A., Straessle R. et Neukomm S. Helv. med. Acta, 1954, **21**, 392.
Mongar J. L. a. Schild H. O. Physiol. Rev., 1962, **42**, 226.
Moore T. C., Normell L. a. Eiseman B. Arch. Surg., 1963, **87**, 42.
Mota I. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1957, **12**, 453.
Mota I. Nature, 1958, **182**, 1021.
Mota I., Dias da Silva W. a. Ferreira Fernandes J. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1960, **15**, 405.
Mota I., Ferri A. G. a. Junqueira L. C. U. Acta Haematol., 1956, **15**, 409.
Mota I. a. Vugman I. Nature, 1956, **177**, 427.
Munoz J. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1957, **95**, 328.
Oates J. A., Gillespie L., Udenfriend S. a. Sjoerdsma A. Science, 1960, **131**, 1890.
Ovary Z. Internat. Arch. Allergy, 1952, **3**, 293.
Parrat J. R. a. West G. B. J. Physiol., 1957, **139**, 27.
Pettay O. Scand. J. Clin. a. Lab. Invest., 1952, **4**, 77.
Pirquet C. F. von u. Schick B. Die Serumkrankheit. Leipzig, 1905.
Richet Ch. L'Anaphylaxie. Paris, 1911.
Riley J. F. The mast Cells. Livingstone. London, 1959.
Riley J. F. a. West G. B. J. Physiol., 1953, **120**, 528.
Rocha e Silva M. J. Immunol., 1941, **40**, 399.
Rocha e Silva M. Ann. New York Acad. Sci., 1950, **50**, 1045.
Rocha e Silva M. a. Aronson M. Brit. J. Exper. Pathol., 1952, **33**, 577.
Rorsman H. Acta Allergol., 1961, **16**, 302.
Rorsman H. Acta Allergol., 1962, **17**, 36.
Rorsman H. Acta dermato-venerol., 1962, **42** (suppl.), p. 1.
Rowley D. A. a. Benditt E. P. J. Exper. Med., 1956, **103**, 399.
Sanyal R. K. a. West G. B. Nature, 1957, **180**, 1417.
Sanyal R. K. a. West G. B. J. Physiol., 1958, **144**, 525.

Schachter M. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1953, 8, 412.
Scheiffarth F. u. Zicha L. Allergie u. Asthma, 1962, 8, 154.
Scherbel A. L. The possible role of serotonin in rheumatoid arthritis and other collagen diseases. In: L. C. Mills a. J. H. Moyer. Inflammation and diseases of connective tissue. W. B. Saunders, Co, 1961, p. 152.
Scherbel A. L. a. Harrison J. W. Angiology, 1959, **10**, 29.
Schmid E., Scheiffarth F., Zicha L. u. Siede H. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., 1960, 133.
Selye H. Endocrinology, 1937, **21**, 169.
Senior J. B., Fahim I., Sullivan F. M. a. Robson J. M. Lancet, 1963, 11, 553.
Shelley W. B. Annals New York Acad. Sci., 1963, **103**, 427.
Shelley W. B. J. Amer. Med. Assoc., 1963, **184**, 171.
Shelley W. B. a. Caro W. A. J. Amer. Med. Assoc., 1962, **182**, 172.
Sjoerdsma A., Waalkes T. P. a. Weissbach H. Science, 1957, **125**, 1202.
Smith D. E. a. Lewis Y. S. J. Exper. Med., 1961, **113**, 683.
Smith S. E. Brit. J. Pharmacol. a. Chemoth., 1960, **15**, 319.
Smith W. G. Nature, 1959, **184**, 1184.
Sparrow E. M. a. Wilhelm D. L. J. Physiol., 1957, **137**, 51.
Squier T. L. J. Allergy, 1946, **17**, 197.
Squier T. L. a. Lee H. J. J. Allergy, 1947, **17**, 156.
Storck H., Hoigné R. a. Koller F. Internat. Arch. Allergy, 1955, **6**, 372.
Stuart E. G. Anat. Record, 1952, **112**, 394.
Suter E. a. Munoz J. J. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1963, **114** 211.
Tokuda A., Hayashi H. a. Matsuba K. J. Exper. Med., 1960, **112**, 249.
Tokuda S. a. Weiser R. S. J. Immunol., 1961, **86**, 292.
Torres-Acero Fernandez J. M. Med. Clin., 1962, **39**, 361.
Ungar G. a. Damgaard E. J. Exper. Med., 1955, **101**, 1.
Vaccarezza J. R. a. Bochi A. Ann. Allergy, 1963, **21**, 448.
Vaughan W. T. J. Lab. a. Clin. Med., 1935, **21**, 1278.
Waalkes T. Ph. a. Coburn H. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1959, **101**, 122.
Waalkes T. Ph. a. Coburn H. J. Allergy, 1960, **31**, 151.
Waalkes T. Ph. a. Coburn H. J. Allergy, 1960, **31**, 181.
Waalkes T. Ph., Weissbach H., Bozicevich J. a. Udenfriend S. J. Clin. Invest., 1957, **36**, 1115.
Waalkes T. Ph., Weissbach H., Bozicevich J. a. Udenfriend S. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1957, **95**, 479.
Waksman B. H. J. Immunol., 1953, **70**, 331.
Waksman B. H. The toxic effects of the antigen-antibody reaction on the cells of hypersensitive reactors. In: H. Sherwood Lawrence. Cellular and humoral aspects of the hypersensitive States. New York, 1959, p. 123.
Watson W. C. a. Kennedy J. S. Brit. J. Exper. Pathol., 1960, **41** 385.
Webb R. A. J. Pathol. a. Bact., 1924, **27**, 79.
Wegelius O. G. H. a. Wasastjerna C. Acta pathol. a. microbiol. scand., 1955, **36**, 309.

Weigle W. O., Cochrane C. G. a. Dixon F. J. J. Immunol., 1960, **85**, 469.
Weiser R. J. Allergy, 1957, **28**, 475.
Weiss H. u. Tsuru J. Ztschr. f. Immuntätsf., 1910, **5**, 516.
Weissbach H., Waalkes T. Ph. a. Udenfriend S. Science, 1956, **125**, 235.
West G. B. Internat. Arch. Allergy, 1957, **10**, 257.
West G. B. Internat. Arch. Allergy, 1958, **13**, 336.
West G. B. Clinical Pharmacol. a. Therapy, 1963, **4**, 749.
Westermann E., Balzer H. u. Knell J. Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1958, **234**, 194.
Widal F., Abrami P., Brissaud E. et Joltrain E. Bull. et mem. Soc. méd. Hôp. Paris, 1914, **37**, 256.
Wilhelm D. L. Pharmacol. Rev., 1962, **14**, 251.
Wilson W. R., Fisher F. D. a. Kirkendall W. M. J. Clin. Invest., 1961, **40**, 1089.
Wittkower E. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 1923, **34**, 108.

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАЗДЕЛ II

ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Медицинские работники!

Издательство «Медицина» закончило составление

Тематического плана выпуска медицинской литературы на 1966 г.

Тематический план включает 8 разделов:

I. Атласы
II. Учебники и учебные пособия
III. Научная литература
   А. Теоретическая литература
   Б. Литература по клиническим дисциплинам
   В. Литература по профилактическим дисциплинам
IV. Переводная литература
V. История медицины
VI. Библиотека среднего медицинского работника
VII. Справочная литература
VIII. Научно-популярная литература

Тематический план издательства «Медицина» на 1966 г. имеется во всех книжных магазинах, в библиотеках, в издательстве «Медицина».

С сентября 1965 г. книжные магазины начнут принимать предварительные заказы на книги, включенные в тематический план издательства на 1966 г.

Просим Вас познакомиться с указанным планом и до декабря 1965 г. оформить предварительные заказы на нужную Вам медицинскую литературу.

Издательство заказов на книги не принимает.

ПЛАНЕЛЬЕС ХУАН ХУАНОВИЧ
и ПОПЕНЕНКОВА ЗОЯ АНДРЕЕВНА

СЕРОТОНИН И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ
В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Редактор *В. И. Успенский*
Техн. редактор *А. М. Миронова*
Корректор *И. Н. Смирнова*
Художественный редактор *В. И. Микрикова*
Переплет художника *С. Н. Новского*

Сдано в набор 14/V 1965 г. Подписано к печати 14/IX 1965 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂=7,12 печ. л. (условных 11,69 л.) 11,53 уч.-изд. л. Тираж 2500 экз. Т-12161 МН-79.

Издательство «Медицина»,
Москва, Петроверигский пер., 6/8
Заказ 235. 11-я типография Главполиграфпрома
Государственного комитета
Совета Министров СССР по печати,
Москва, Нагатинская улица, д. 1
Цена 91 коп.

ОПЕЧАТКИ

Стр.	*Строка*	*Напечатано*	*Следует читать*
20	16 сверху	пресновидном	пресноводном
24	11 сверху	щитомордика	щитомордника
32	1 снизу	эпипина	эпинина
38	12 снизу	дедезминирования	дезаминирования
84	13 снизу	метафоном	метадоном
86	3 снизу	гормин	гармин

Зак. 235

МЕДИЦИНА
1965

Х.Х.Планельес, З.А.Попененкова

Серотонин